**Лекция 4**

**Патогенные бактерии родов *Corynebacterium, Bordetella, Haemophilus, Gardnerella,* *Legionella, Mycobacterium, Actinomyces* и *Nocardia***

**Возбудитель дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*)**

Дифтерия – это острая, антропонозная, воздушно-капельная, токсинемическая ин­фекция, которая характеризуется развитием воспалительных изменений слизистых оболо­чек ротоглотки и верхних дыхательных путей, а также слизистых оболочек половых орга­нов, глаза, сопровождающихся образованием плотно спаянных с подлежащими тканями фибринозных пленок, на фоне симптомов специфической интоксикации макроорга­низма.

Название заболевания происходит от греч. diphthera – пленка, перепонка, кожа, что обус­ловлено клиническими проявлениями данно­го заболевания. Возбудителем дифтерии яв­ляются токсигенные штаммы *Corynebacterium diphtheriae*.

Таксономическое положение возбудите­ля. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium*, виду *С. diphtheriae.* Название микроба происходит от греч. коryne – бу­лава и bacteria – палочка, что связано с его морфологическими особенностями, а также греч. diphthera.

**Тинкториальные и морфологические свойс­тва.** *С. diphtheriae* – тонкие, слегка изогну­тые или прямые грамположительные палочки размером от 1-6х0.3-0,8 мкм. Они утолщены на концах за счет наличия зерен волютина (зерен Бабеша–Эрнста) на одном или обоих полюсах клетки, что придает им вид булавы или булавки. Благодаря зернам волютина, со­стоящим из полифосфатов, для *С. diphtheriae* характерно неравномерное окрашивание кле­ток, так как зерна волютина воспринимают любой анилиновый краситель более интен­сивно, чем цитоплазма клетки, и вследствие присущей им метахромазии приобретают не­обычный цвет. Зерна волютина легко выявля­ются при окраске препаратов метиленовым синим по Леффлеру, а также при окраске по Нейссеру в виде гранул темносинего или синечерного цвета соответственно. Они резко контрастируют с бледносиним или светло коричневым фоном микробной клетки. При окраске по Граму зерна волютина выявить не удается. При люминесцентной микроскопии окрашиваются корифосфином в оранжево­красный цвет, в то время как тела бактерий – в желтозеленый цвет.

Дифтерийная палочка не обладает кислотоустойчивостыо. неподвижна, спор и капсул не образует: имеет микрокапсулу с входящим в ее состав кордфактором. Клеточная стенка *у С. diphtheriae* имеет сложное строение. Она со­стоит из биоматериала, уложенного в 9 слоев, и содержит вещества пептидополисахаридной природы, в состав которых входят галактоза, манноза, арабиноза. Как и микобактерии, со­держат в составе клеточной стенки большое ко­личество липидов, в том числе некислотоустой­чивые коринеформные миколовые кислоты.

Для *С. diphtheriae* характерен полиморфизм размеров и формы. Благодаря разламываю­щему механизму деления, клетки не расхо­дятся и располагаются в мазках под углом, напоминая латинские буквы L, X, V, Y или растопыренные пальцы рук, за что их называ­ют «булавовидными двукрылками». Наличие поверхностных липидов способствует обра­зованию скоплений, плотно прилегающих в результате спонтанной агглютинации пало­чек, напоминающих «свалявшуюся шерсть в войлоке» или «пакет булавок». В культуре одного и того же штамма наряду с типичными длинными, изогнутыми и изящными палоч­ками можно обнаружить короткие, толстые, с вздутиями на одном или обоих концах клетки, атакже карликовые, гигантские или ветвящи­еся нитевидные клетки. Полиморфизм чаще выявляют при культивировании на искус­ственных питательных средах, содержащих большое количество сывороточных белков, что способствует несбалансированному росту бактерий. Данные микроорганизмы образуют также фильтрующиеся и L-формы бактерий.

Полиморфизм *С. diphtheriae,* их взаиморас­положение, наличие зерен волютина по по­люсам имеют дифференциально-диагности­ческое значение при проведении идентифика­ции. Коринеформные бактерии, обитающие на коже и слизистых оболочках, располага­ются в микропрепаратах в виде равномерно­го частокола; зерен волютина не имеют или содержат их в большом количестве.

**Культуральные и биохимические свойства.** Неоднородность *С. diphtheriae* находит свое отражение в культуральных и биохимических свойствах. Возбудитель дифтерии относится к факультативным анаэробам, культивируется при 37 ºС, оптимум pH 7,4–8,0. Гетеротроф. В отличие от коринеформных бактерий, *С. diphtheriae* на простых питательных средах не растет, так как не продуцирует эндопротеазы, способные расщеплять нативные белки до аминокислот; аминокислоты усваиваются ими только из продуктов гидролиза белков – пептонов. Оптимальные среды для культиви­рования *С. diphtheriae* должны содержать ами­нокислоты, органические источники энергии, источники Mg2+, Cu2+, Са2+, витамины, кровь или сыворотку: Питательная ценность пос­ледних обусловлена наличием в них факторов роста (правовращающая молочная кислота, никотиновая и пимелиновая кислоты), а не нативных белков, которые данный микроб не расщепляет. К стимуляторам роста относится также олеиновая кислота.

Для выделения *С. diphtheriae* из патоло­гического материала применяется свернутая кровяная сыворотка как таковая (электив­ная среда Ру) или с добавлением сахарного бульона (элективная среда Ру–Леффлера), а также кровяной агар, кровяной теллуритовый агар (среда Клауберга II), хинозольная среда Бучина, цистин-теллурит-сывороточная среда Тинсдаля–Садыковой. На электив­ных средах возбудитель дифтерии опережает в росте банальную микрофлору и через 8–14 ч вырастает в виде изолированных точечных, выпуклых желтовато-кремовых колоний с гладкой или слегка зернистой поверхностью. Колонии не сливаются, вследствие чего они имеют вид шагреневой кожи.

В отличие от коринеформных бактерий, возбудитель дифтерии, относясь к факульта­тивным анаэробам, растет в глубине столбика с сахарного агара. Коринеформные бактерии образуют поверхностный налет, так как явля­ются облигатными аэробами.

Возбудитель дифтерии обладает высокой ферментативной активностью. Все штаммы *С. diphtheriae* ферментируют глюкозу и маль­тозу с образованием кислоты и не разлагают сахарозу, лактозу и маннит, восстанавливают нитриты в нитраты (за исключением биовара belfanti), что свидетельствует о наличии нитратредуктазы, не продуцируют уреазу и не образуют индол.

Отсутствие способности ферментировать сахарозу и разлагать мочевину (отрицатель­ная проба Закса, цвет бульона с мочевиной и феноловым красным не изменяется) являет­ся важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим *С. diphtheriae* от мик робов-«близнецов».

Другим важным дифференциально-диагнос­тическим признаком является способность *С. diphtheriae* продуцировать фермент цистиназу, расщепляющую цистин или цистеин до сероводорода, который, реагируя с ук­суснокислым свинцом, вызывает почернение столбика сывороточного агара в результате образования в нем сернистого свинца (по­ложительная проба Пизу) или образование коричневых ореолов на цистинтеллурит-сывороточной среде Тинсдаля–Садыковой.

*С. diphtheriae* образует также каталазу; сукцинатдегидрогеназу, внеклеточную ДНК-азу, нейраминнлазу, гиалуронидазу и другие фер­менты.

Возбудитель дифтерии не однороден по культуральным и биохимическим свойс­твам. В соответствии с рекомендациями Европейского регионального бюро ВОЗ вид *С. diphtheriae* подразделяют на 4 биовара: gra­vis, mitis, intermedius и belfanti, что важно с эпи­демиологической точки зрения.

Обязательным и наиболее стабильным при­знаком является тест на крахмал. По этому показателю все возбудители дифтерии де­лятся на два биовара: gravis (грубый) и mitis (тонкий). Все штаммы, не ферментирующие крахмал, относятся к биовару mitis.

**Антигенная структура.** *С. diphtheriae* по ан­тигенной структуре также не однородны. Их серологическая неоднородность обусловлена поверхностными термолабильными серова ро-специфическими К-антигенами (белками), а также видовыми и межвидовыми термоста­бильными липидными и полисахаридными фракциями О-антигенов, расположенных в глубине клеточной стенки. С помощью сы­вороток к Кангигену *С. diphtheriae* разделяют на серовары (около 58). Наиболее сложен в антигенном отношении биовар mitis, вклю­чающий 40 сероваров, в то время как био­вар gravis состоит из 14 сероваров. Единой Международной схемы серотипирования *С. diphtheriae* не существует.

Антигенная изменчивость обуславливает вариабельность и слабую напряженность ан­тибактериального иммунитета.

**Факторы патогенности.** Основными факто­рами патогенности возбудителей дифтерии яв­ляются поверхностные структуры липидной и белковой природы, к которым относится корд-фактор, вместе с К-антигенами и коринеформными некислотоустойчивыми миколовыми кислотами входящий в состав микрокап­сулы, ферменты и токсины. Поверхностные структуры способствуют адгезии микробов в месте входных ворот инфекции, препятствуют фагоцитозу бактерий, оказывают токсическое воздействие на клетки макроорганизма, разру­шают митохондрии.

*С. diphtheriae* образуют ферменты агрессии и инвазии: нейраминидазу и N-ацетилней рамиатлиазу, гиалуронидазу, а также гемо­лизин и дермонекротоксин. Нейраминидаза и N-ацетилнейрамиатлиаза действуют на эстафетной основе, обеспечивая бактерии энергетическим сырьем. Нейраминидаза от­щепляет N-ацегилнейраминовую кислоту от гликопрогеинов слизи и поверхности клеток, а лиаза расщепляет ее на пируват и N-ацетилманнозамин. Пируват служит готовым источ­ником энергии, стимулируя рост *С. diphthe­riae.* Одним из последствий действия гиалуронидазы является повышение проницаемости кровеносных сосудов и выход плазмы за их пределы, что ведет к отеку окружающих тка­ней. Некротоксин 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. Находясь внутри дифтеритической пленки *С. diphtheriae* на­ходят отличную защиту от действия эффек­торов иммунной системы макроорганизма и антибиотиков. Размножаясь, они образуют в большом количестве основной фактор пато­генности – дифтерийный гистотоксин.

Дифтерийный гистотоксин синтезируется в ви­де единой полипептидной цепи (протоксина), А и В-фрагменты которой в интактной моле­куле соединены дисульфидными мостиками. Протоксин активируется под действием протеолитических ферментов и тиоловых соедине­ний, что ведет к образованию бифункциональ­ной АВ-структуры токсина. Фрагмент В отвечает за специфическое взаимодействие со специфическими ганглиозидными рецептора­ми клетки и участвует в образовании транспорт­ного канала для фрагмента А. Активированный фрагмент А отвечает за токсичность. Попав в цитозоль эукариотической клетки, он становит­ся недосягаемым для действия антитоксических антител, которые через мембрану клетки не проникают. Внутри пораженных клеток фраг­мент А обладает ферментативной активностью. Он относится к АДФ-рибозилтрансферазам, переносящим АДФ-рибозу, отщепляемую от НАД с одновременным освобождением никотинамида, на акцепторные белки-мишени. Дифтерийный гистотоксин вызывает АДФ-рибозилирование фактора элонгации EF2 (трансферазы 2), необходимого для построения пеп­тидных цепей на рибосомах эукариотической клетки. Блокада функциональной активности фермента ведет к нарушению синтеза белка на стадии элонгации и гибели клеток в результате некроза. Прокариотические клетки нечувстви­тельны к действию дифтерийного гистотокси­на, так как используют другой фактор элонга­ции (EF6).

Дифтерийный гистотоксин оказывает свое специфическое блокирующее воздейс­твие на синтез белка в органах, наиболее интенсивно снабженных кровью: сердечно-­сосудистая система, миокард, периферическая и ЦНС, почки и надпочечники.

*С. diphtheriae* не однородны по токсигенным свойствам и делятся на токсигенные и не токсигенные штаммы. Признак токсигенности для данного вила не является обязательным. Заболевание вызывают только токсигенные штаммы *С. diphtheriae*. При этом все биовары возбудителя образуют токсин, идентичный по своим антигенным свойствам и механиз­му действия. Способность к токсинообразованию проявляют лишь лизогенные штам­мы *С. diphtheriae,* содержащие умеренный профаг в своем геноме (бетафаг), несущий tox-ген, ответственный за синтез токсина. Нетоксигенные штаммы не вызывают диф­терии, хотя способны длительно персистировать в респираторном тракте человека.

**Устойчивость в окружающей среде.** *С. diphtheriae* обладают значи­тельной устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. В капельках слюны, при­липших к стенкам стакана, на ручках дверей и детских игрушках они могут сохраняться до 15 дней. Выживаемость их на предметах окружа­ющей среды может достигать 5,5 месяцев и не сопровождаться утратой или снижением виру­лентности. Данные микроорганизмы размножа­ются в молоке. Это имеет эпидемиологическое значение. К числу неблагоприятных факторов, действующих на *С. diphtheriae*, относятся прямые солнечные лучи, высокая температура и хими­ческие агенты. При кипячении *С. diphtheriae* погибают в течение 1 мин, в 10% растворе пере­киси водорода – через 3 мин, в 5% карболовой кислоте и 50-60% алкоголе – через 1 мин.

В отличие от микроба, дифтерийный гис­тотоксин очень неустойчив в окружающей среде и легко разрушается при нагревании, действии света, окислении.

**Эпидемиология, патогенез и клинические про­явления заболевания**. Дифтерия относится к антропонозным заболеваниям. В естествен­ных условиях ею болеет только человек, не обладающий устойчивостью к возбудителю и антитоксическим иммунитетом (содержание в крови антитоксина по методу Иенсена < 0,03 АЕ/мл). Заболевание имеет повсеместное рас­пространение. Для заболеваемости дифтерией характерна сезонность. Наибольшее количес­тво больных наблюдается во второй полови­не сентября, в октябре и ноябре. Наиболее восприимчивы к данному заболеванию дети ясельною и школьного возраста. Среди взрос­лых к профессиональной группе повышенно­го риска относятся работники общественного питания и торговли, школ, детских дошколь­ных и медицинских учреждений.

Источником инфекции при дифтерии явля­ются больные и носители токсигенных штам­мов *С. diphtheriae*. Больной эпидемиологичес­ки опасен в течение всего периода заболева­ния, так как даже в период выздоровления он может выделять токсигенные штаммы бак­терий в окружающую среду.

**Механизм заражения и пути передачи.** В соот­ветствии с основной локализацией возбудителя в верхних дыхательных путях, аэрозольный ме­ханизм заражения является основным. Ведущая роль принадлежит воздушно-капельному пути передачи инфекции, при котором микробы выде­ляются в окружающую среду больным или но­сителем токсигенньгх штаммов *С. diphtheriae* при разговоре, кашле или чихании. Вместе с вдыхае­мым воздухом взвешенные в нем частицы попа­дают на слизистые оболочки ротоглотки, а также верхних дыхательных путей человека, вызывая заражение. Благодаря устойчивости возбудителя в окружающей среде, определенное значение в передаче инфекции имеют воздушно-пылевой и контактно-бытовой пути передачи. Последний путь передачи определяет спорадическое воз­никновение редких форм дифтерии с экстрафарингеальной локализацией, когда возбудитель передается инфицированными через предметы общего пользования (полотенца, игрушки, но­совые платки) руками. Попадание возбудителя в молоко, где он активно размножается, обуслав­ливает алиментарный путь передачи инфекции.

При дифтерии кожи и ран имеют место контак­тный и трансмиссивный (чаще в тропиках) пути передачи.

**Патогенез и клинические проявления забо­левания.** Входными воротами инфекции слу­жат слизистые оболочки ротоглотки (небные миндалины и окружающие их ткани), носа, гортани, трахеи, а также слизистые оболоч­ки глаз и половых органов, поврежденные кожные покровы, раневая или ожоговая по­верхность, опрелости, незажившая пупочная ранка. Наиболее часто встречается дифтерия ротоглотки (90-95%), чему способствуют воздушно-капельный путь передачи, тропизм микробов к слизистой оболочке и барьерная функция лимфоидного глоточного кольца. Инкубационный период при дифтерии – от 2 до 10 дней. Начало заболевания в легких случаях постепенное, в тяжелых – острое. Температура повышается до 38–40 ºС. По патогенезу дифтерия относится к токсинемическим инфекциям, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а все ос­новные клинические проявления заболевания связаны с действием белкового бактериального токсина. Это имеет значение для диагностики, лечения и профилактики заболевания. Начальным этапом инфекционного процесса является адгезия микроба в месте входных ворот инфекции за счет поверхностных структур бак­териальной клегки (корд-фактор и коринефор мные миколовые кислоты) и их колонизация. Размножаясь в месте входных ворот инфекции, *С. diphtheriae* образует дифтерийный гистотоксин, который оказывает местное воздействие на клетки тканей, а также поступает в кровь, что ве­дет к возникновению токсинемии. При наличии антитоксического иммунитета процесс может ограничиться легкой формой заболевания или формированием бактерионосительства.

В области входных ворот инфекции разви­вается воспалительная реакция, сопровождаю­щаяся некрозом эпителиальных клеток, оте­ком и выходом фибриногена из сосудистого русла в окружающие ткани и превращением его в фибрин под действием тромбокиназы, освободившейся при некрозе эпителиальных клеток. Это ведет к образованию налетов бе­лого цвета с сероватым или желтоватым оттен­ком, содержащих большое количество микро­бов, продуцирующих токсин. Фибринозная пленка – характерный признак дифтерии. Фибринозное воспаление при дифтерии может быть дифтерическим или крупозным. Дифтерическое воспаление возникает на слизистых оболочках с многослойным плос­ким эпителием (ротоглотка, надгортанник, голосовые связки, некоторые отделы полос­ти носа), все клетки которого прочно свя­заны как между собой, так и с подлежащей соединительнотканной основой. В таком случае фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и не снимается там­поном при осмотре. При попытке сделать это слизистая оболочка кровоточит.

При дифтерии ротоглотки, помимо из­менения нёбных миндалин, отмечается отек окружающих мягких тканей и увели­чение регионарных лимфатических узлов. Патологический процесс может распростра­няться как в вышележащие отделы, поражая слизистую оболочку носа и среднего уха, так и в нижележащие отделы. Крупозное восаление возникает при лока­лизации патологического процесса в дыха­тельных путях (гортань, трахея и бронхи), где слизистые оболочки содержат железы, вы­деляющие слизь и покрытые однослойным цилиндрическим эпителием. Здесь фибри­нозная пленка располагается поверхностно и легко отделяется от подлежащих тканей. В связи с легкостью отторжения поврежден­ных тканей, содержащих микробы, токсичес­ких форм дифтерии при таких поражениях не возникает. Такие больные часто откашливают целые слепки из различных отделов дыхатель­ных путей. При распространении процесса из ротоглотки вниз по дыхательным путям в виде нисходящего крупа (от шотл. croak – кар­канье) крупозное воспатение последователь­но захватывает трахею и бронхиальное дерево до его мельчайших разветвлений, что ведет к развитию асфиксии. Локализация процесса при дифтерии опреде­ляется входными воротами инфекции. Помимо поражения ротоглотки, возможно возникнове­ние дифтерии носа, гортани, трахеи, глаз, уха, половых органов у девочек, дифтерия кожи и ран. При одновременном поражении двух и более органов диагностируется комбиниро­ванная форма дифтерии. Клинические формы дифтерии также разнообразны – от локали­зованных до распространенных токсических форм, гипертоксических форм и дифтерий­ного крупа. Наиболее тяжело протекает гипертоксическая форма дифтерии, которая может привести к смерти в течение первых суток. В благоприятных случаях заболевание заканчи­вается полным выздоровлением.

**Особенности иммунитета**. После перенесен­ного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет. Особое значение имеет образова­ние антител к фрагменту В. Они нейтрализу­ют дифтерийный гистотоксин, предупреждая прикрепление последнего к клетке.

**Микробиологическая диагностика дифтерии**. Основным является бактериологический метод диагностики. Цель данного метода заключает­ся в выделении чистой культуры *С. diphtheriae* и идентификации их на основании морфо­логических, культуральных, биохимических и токсигенных свойств. При наличии кли­нических симптомов заболевания выделение токсигенных штаммов *С. diphtheriae* является абсолютным подтверждением диагноза диф­терии, а при их отсутствии свидетельствует о бактерионосительстве. Бактериологическому обследованию в обязательном порядке подвер­гаются все больные ангинами, а также больные с подозрением на дифтерию. Материалом для исследования служат слизь и пленки из очагов воспаления, а также секрет из очагов патоло­гического процесса.

Различают 3 вида показаний к проведению бактериологических исследований на дифте­рию:

**Препараты для специфического лечения и профилактики дифтерии**. Дифтерия – это ток синемическая инфекция. Поэтому, исходя из патогенеза заболевания, в целях нейтрали­зации дифтерийного гистотоксина на пер­вый план в лечении выходит применение специфической противодифтерийной лоша­диной очищенной концентрированной жид­кой сыворотки. Препарат получают путем гипериммунизации лошадей дифтерийным анатоксином. Действующим началом пре­парата является дифтерийный антитоксин. Специфическое лечение противодифтерийной сывороткой начинают немедленно при клини­ческом подозрении на дифтерию. Надо стре­миться к оптимальному режиму ее введения, так как антитоксин может нейтрализовать только циркулирующий в крови и лимфе ток­син, который еще не связан с тканями.

**Возбудители коклюша и паракоклюша – В.pertussis и В. parapertussis**

Коклюш и паракоклюш – это острые антропонозные инфекционные заболевания человека, которые характеризуются пораже­нием верхних дыхательных путей и приступами спазматического кашля.

**Таксономическое положение.** Возбудители коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклю­ша *Bordetella parapertussis* относятся к роду *Bordetella*.

**Морфология и тннкториальные свойства.** *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis* – очень мелкие короткие грамотрицагельные палочки. Имеют микрокапсулу, неподвижны. При окраске толуоидиновым синим у них выявляются метахроматически окрашенные фанулы (липоиды), расположенные биполярно.

**Культуральные свойства.** Все бордетеллы строгие аэробы. В. pertussis очень требовательны к условиям культивирования: для их выделения используют сложные питательные среды с добавлением сорбентов или веществ с высокой сорбционной способностью (активированный уголь, кровь, альбумин), так как в процессе жизнедеятельности эти бактерии выделяют ненасыщенные жирные кислоты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их рост. Для выделения бордетелл из кли­нического материала применяют казеиновоугольный агар (КУА) или среду Борде–Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением 20 % крови и пенициллина). Посевы инкубируют при температуре 3537 СС в течение 3–7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном пластиковом пакете). Другие виды бордетелл (В. parapermssis, В. bronchiseptica, В. avium) могут расти на простых питательных средах, образуя винимые колонии уже через 24-48 ч культивирования. На среде Борде–Жангу В. pertussis образует мелкие се­роватые блестящие колонии, напоминающие капли ртути или жемчужины, у вирулентных штаммов – с небольшой зоной гемолиза.

Для бордетелл характерна R–S-трансфор­мация. Свежие изоляты бордетелл, т. е. чис­тая культура бактерий, выделенная непосред­ственно от больного, представляет собой вирулентную S-форму (IV фаза), продуциру­ющую токсины. В процессе пассирования на питательных средах бордетеллы, утрачивая поверхностные антигены, превра­щаются в авирудентную R-форму (II фаза), проходя при этом ряд промежуточных стадий (фазы II и III). Бордетеллы IV фазы не про дуцируют факторов патогенности, типичных для возбудителя коклюша.

**Биохимическая активность.** Очень низкая. Бордетеллы расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газа.

**Антигенные свойства.** Бордетеллы имеют соматический термостабильный родоспецифический О-антиген, обнаруживаемый у S-форм всех видов бордетелл. Кроме того, у них имеются 14 поверхностных термолабильных кап­сульных К-антигенов, которые принято называть «факторами» и обозначать арабскими цифрами. Так. *В. pertussis* имеет 6 различных сероваров (факторы с 1-го по 6-й). Фактор 7 является общим для всех бордетелл. Для *В. parapertussi*s специфическим является фактор 14, а для *В. bronchiseptica* – фактор 12. К-антигены бордетелл часто называют агглютиногенами, так как их выявляют в реакции агглютинации.

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

**Факторы патогенности**. *В. pertussis* обладает целым рядом факторов патогенности, которые вовлечены в патогенез развития коклюша.

Факторы адгезии: пили (фимбрии), филаментозный гемагглютинин, пертактин – белок наружной мембраны клеточной стенки (молекуляр­ная масса 69 кДа) и капсульные агглютиногены играют роль в адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (бронхов, трахеи). Ведущая роль в процессе адгезии к эпи­телию респираторного тракта человека принадлежит филаментозному гемагглютинину, кото­рый является белком, способным избирательно связываться с гликолипидными рецепторами ресничек эпителия трахеи и бронхов.

**Токсины бордетелл**

* **Пертуссистоксин** (син. пертуссин, коклюшный токсин, лимфоцитозстимулируюший фактор, гистаминсенсибилизирующий фактор) стимулирует работу аденилатииклазы в клетках респираторного тракта путем ингибирования регуляторного белка G. Пертуссин представляет собой фермент, который относится к категории АДФ-рибозилтрансфераз и состоит из 2 основных субъединиц: А (от англ. active - активная субьединииа) и В (от англ. binding – связывающая субъединица). С помощью субъединицы В пертуссистоксин при­крепляется к клеткам-мишеням. Субъединица А участвует в рибозилировании регуляторно­го белка Gi Этот белок в норме ингибирует аденилатциклазу: Измененный под действием субъединицы А, белок G не способен больше регулировать активность клеточной аденилатциклазы. В результате этого процесса происходит неконтролируемый синтез ц-АМФ. Накопление ц-АМФ в клетках приводит к их извращенному функционированию.

Пертуссистоксин 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 пр.

Пертуссин является экзотоксином, под дейс­твием формалина превращается в анатоксин.

* **Внеклеточная аденилатциклаза** за счет поступления внутрь эпителиоцитов дыхательных путей еще более усиливает синтез и накопление ц-АМФ внутри клеток хозяина. Этот фактор патогенности бордетелл также подавляет хемотаксис фагоцитов, нарушает «переваривающую» способность фагоцитов за счет ингибирования «респираторного взрыва» внутри фаголизосомы.
* **Трахеальный цитотоксин,** являясь фрагментом пептидогликана бордетелл, повреждает эпителиоциты респираторного тракта. Механизм его действия мало изучен. Вероятно, он стимулирует продукцию цитокинов, оказы­вающих повреждающее воздействие на эпителиоциты респираторною тракта.
* **Дерматонекротический токсин** (син. тер­молабильный токсин) инактивируется при на­гревании до 56 ºС в течение 15 мин. Наряду с трахеальным цитотоксином, дерматонекротический токсин оказывает понуждающее действие на эпителий респираторного тракта, вызывая местную воспалительную реакцию. При внутрикожном введении лабораторным животным вызывает некроз в месте инъекции. При внутривенном и внугрибрюшинном вве­дении мышам вызывает гибель последних.
* **Термостабильный эндотоксин** – ЛПС клеточной стенки бордетелл, который стимулирует выработку цитокинов, участвующих в повреждении эпителиальных клеток верхнего отдела респираторного факта, а также акти­вирует комплемент.

**Резистентность**. Вне человеческого организ­ма бордетеллы быстро погибают. Они доволь­но чувствительны к дезинфектантам, быстро инактивируются при нагревании.

**Эпидемиология**. Коклюш и паракоклюш – типичные 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 - воздушнокапельный).

Контагиозность коклюша очень высока, индекс контагиозности колеблется около 0.75– 0,9, т. е. после контакла неиммунизрованного человека с коклюшным больным вероятность развития заболевания составляет 75-90 %.

Паракоклюш встречается значительно реже, носит эпизодический характер и, как пра­вило, протекает легче коклюша.

**Патогенез**. Бордетеллы являются неинвазивными микробами, т. е. они не проникают внутрь клетки-мишени. Проникнув через верхние дыхательные пути, возбудители коклюша прикрепляются к поверхности эпителия бронхов и трахеи и размножаются. В кровь бактерии не поступают. Микробы вызывают поражение эпителиальных клеток дыхательных путей. Позднее может развить­ся некроз отдельных участков эпителия и полиморфнонуклеарная инфильтрация с развитием перибронхиального воспаления и интерстициальной пневмонии. Выделяя токсины и раздражая рецепторы клеток, микроб вызывает кашель.

Присоединение вторичной инфекции ста­филококковой этиологии или вызванной *Н. influenzae* 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 недель, после чего начинается катаральный период, характеризующийся легким кашлем и чиханием. 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». 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, у детей же старшего возраста и иногда у взрослых людей заболевание характеризуется обычно периодическими приступами кашля. В формуле крови отмечается выраженный лейкоцитоз (16 000–30 000 в 1 мл) в сочетании с абсолютным лимфоцитозом. Выздоровление наступает очень медленно (иногда в течение 12 месяцев). Характерно преобладание легких, стертых и атипичных форм течения коклюша.

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

**Иммунитет**. После перенесенного забо­левания формируется прочный иммунитет. Повторные случаи заболевания встречаются очень редко и протекают легко. Большое зна­чение имеют антитела (IgA), препятствующие прикреплению возбудителя к цилиарному эпителию верхних дыхательных путей.

Следует подчеркнуть, что иммунитет ви­доспецифический, поэтому антитела против *B.pertussis* не защищают от заболеваний, вы­званных *В. parapertussis* или *В. bronchiseptica*.

**Микробиологическая диагностика.** Материалы для исследования – слизь с задней стенки глотки) – принято забирать методом «кашлевых пластинок». С помощью этого метода материал от больного засевают во время приступа кашля непосредственно на чашку Петри с питательной средой, держа ее перед лицом пациента.

Для ускоренной диагностики применяют прямую РИФ со специфической флюоресцентной сывороткой и материалом из зева больного. Однако чувствительность и специфичность этого метода составляют не более 50%. поэтому возможны ложноположи­тельные и ложноотрицательные результаты.

**Лечение**. В*. pertussis* чувствительна ко многим антимикробным препаратам (кроме пенициллина). Олнако антимикробную терапию (эритромицин, ампициллин) назначают лишь в тяжелых случаях коклюша и детям в возрасте ло 1 гола. Нормальный человеческий иммуноглобулин также применяют для лечения тяжелых или осложненных форм коклюша. Назначение эритромицина в катаральном периоде заболевания способствует элиминации микроба. Лечение антибиотиками после начала пароксизмальной стадии заболевания редко ускоряет выздоровление.

В качестве поддерживающей терапии назначают кислородные ингаляции и антигистаминные или седативные препараты. Пребывание на свежем воздухе, проветрива­ние помещений снижают частоту приступов кашля у заболевших.

**Профилактика.** В течение первого года жизни каждому ребенку необходима базовая трехкрат­ная вакцинация убитой коклюшной вакциной в составе АКДС (адсорбированной коклюшнодифтерийностолбнячной вакцины).

**Гемофильные бактерии (род *Haemophilus*)**

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 or крови при росте на искусственных питательных средах (от греч. haima – кровь, philos – любить). Многие микроорганизмы этого рода в норме обитают на слизистых оболочках дыхательных путей человека.

Наиболее важными патогенами для человека являются *Haemophilus influenzae*, преимущественно типа b, вызывающие инфекции с респираторным механизмом заражении (менингиты, синуситы, бронхиты и др.), а также возбудитель мягкого шанкра *Н. ducreyi.*

**Haemophilus influenzae**

Гемофильные палочки впервые были вы­делены русским бактериологом М. И. Афанасьевым в 1891 г. и позднее, в 1892 г., немец­ким бактериологом Р. Пфейффером ог больных, умерших от гриппа. Поэтому Н. influenzae долгое время считали возбудителем гриппа; в связи с чем эти бактерии носили названия «палочка инфлюэнцы» (от англ. injluenzа – грипп) или «палочка Пфейффера».

**Таксономическое положение.** Бактерии рода *Haemophilus* относятся к семейству *Pasteurellaceae* и насчитывают около 20 видов. Наибольшее значение в патологии человека имеют Н. influenzae (в том числе биовар aegyp tius) и *Н. ducreyi.*

**Морфология и тинкториальмые свойства.** Гемофилы представляют собой мелкие гра­мотрицательные сферические, овоидные или палочковидные бактерии, иногда образую­щие пары, короткие цепочки или нити. Такое свойство микробов принято называть «плеоморфизмом». Морфологии этих бактерий за­висит от возраста чистой культуры или типа питательной среды. Гемофильные бактерии неподвижны, спор не образуют, имеют пили (фимбрии). 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. Практи­чески все виды нуждаются в готовых факторах роста, присутствующих в крови: X-факторе (протопорфирин IX 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), являющийся кофактором окис­лительно-восстановительных ферментов.

Для культивирования гемофильной палоч­ки применяют шоколадный агар – питатель­ную среду коричневого цвета, которую полу­чают путем прогревания кровяного агара при 80 °С в течение 15 мин. В результате нагрева­ния происходит гемолиз и высвобождение из эритроцитов гемина и НАД. Оптимальная тем­пература роста бактерий 35–37 ºС. Колонии появляются через 36–48 ч. Для *Н. influen­zae* характерна способность к образованию R и S-форм колоний (R, S-диссоциация). Слизистые, более крупные (3-4 мм в диамет­ре) радужные S-формы колоний характерны для капсульных штаммов. Слабовирулентные бескапсульные варианты гемофильной па­лочки образуют R-колонии – более мелкие (около 1 мм), мелкозернистые, с неровными краями.

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 иди вызы­вающих гемолиз. Для самих гемофидьных палочек способность вызывать гемолиз не характерна. Таким образом, мелкие радужные колонии гемофидьных бактерий могут быть обнаружены на кровяном агаре в зоне гемолиза, образуемой *S. aureus.*

Идентификация гемофильных палочек осно­вана на их потребности в факторах роста и некоторых биохимических тестах.

**Биохимическая активность.** Гемофильные бактерии – хемоорганотрофы. Метаболизм дыхательный и бродильный. Утилизируют глюкозу до кислоты, восстанавливают нитрат до нитрита. Другие углеводы ферментируют плохо. *Н. influenzae* разделяют на 8 биоваров (I–VIII) в зависимости от их способности продуцировать индол, уреазу, орнитиндекарбоксилазу. Кроме того, вид *Н. influenzae* вклю­чает биовар aegyptius. Каталазная и оксидазная активность у различных видов гемофильных бактерий – вариабельный признак.

**Антигенные свойства.** *Н.influenzae* обладают соматическим О-антигеном и капсульным полисахаридным К-антигеном. Различают 6 серотипов Н. influenzae (а, Ь, с, d, е, f) в за­висимости ог особенностей строения капсульного антигена. Капсульный антиген ге мофильиой палочки серотипа b представляет собой полимер рибозы и рибитола – полирибозорибитол фосфат (PRP). Капсульные варианты гемофилов могут быть типированы с помощью тести «набухания капсулы» пли РИФ с помощью специфических сывороток. Большинство вариантов *Н. influenzae*, представителей нормальной микрофлоры нерхних отделов респираторного тракта, являются бескапсульными формами, которые принято называть «нетипируемыми».

**Факторы вирулентности.** Ведущим факто­ром вирулентности *Н. influenzae* является кап­сула, которая защищает бактерии от фагоци­тоза, обеспечивает выживаемость бактерий в организме и способствует распространению инфекции. Штаммы, имеющие капсулу (пре­имущественно типа b), вызывают наиболее тяжело протекающие инфекции.

Гемофильные палочки могут продуцировать IgAпротеазу, способную инактивировать секреторные антитела. Пили и lgAпротеаза возбудителя играют ведущую роль в прикреп­лении микроорганизмов к эпителию респира­торного тракта и его колонизации.

Экзотоксин *H. influenzae* не продуцирует. ЛПС наружной мембраны играет роль эндотоксина, участвуя также в процессах адгезии и инвазии гемофильной палочки. Эндотоксин может также вызывать паралич ресничек мер­цательного эпителия респираторного тракта человека, способствуя тем самым микробной колонизации верхних дыхательных путей.

**Резистентность**. Бактерии малоустойчивы в окружающей среде: быстро погибают, находясь вне организма человека. Гемофилы довольно чувствительны к нагреванию и обычным дезинфицирующим средствам. Однако у *Н. influenzae* выявлена способность к продукции Рлактамаз, что обуславливает их высокую устойчивость к некоторым рлактамиым антибиотикам.

**Эпидемиология**. *Н. influenzae* патогенны только для человека.

Источник инфекции – человек, больной или бактерионоситель. Бескапсульные маловирулентные штаммы способны в норме колонизировать слизистые оболочки верхних дыхательных путей здоровых детей (около 60–90 %) и взрослых (около 35 %). Однако и имеющие капсулу штаммы *Н. influenzae* типа b выделяются из носоглотки у 2 % бессимптомных носителей.

Ведущий механизм заражения гемофильной инфекцией – 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 месяцев до 6 лет. Однако менингиты и септицемии, вызванные *Н. influenzae* типа b, чаще встречаются у детей от 6 месяцев до 2 лет. Пневмонии, синуситы и другие инфекции дыхательных путей встречаются также и у пожилых людей, пациентов с хронической легочной паталогией, со сниженным иммунитетом, а также у курильщиков.

**Патогенез.** Проникая через верхние дыхательные пути, *Н. influenzae* прикрепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его. Бескапсульные варианты гемофильных бак­терий часто остаются во входных ворогах инфекции, не вызывая симптомов заболевания (бессимптомное носительство). Тем не менее, у людей со сниженным иммунитетом они спо­собны проникать в подслизистый слой и с помощью эндотоксина вызывать местные ГВЗ – средние отиты (поражение среднего уха), синуситы (воспаление придаточных пазух носа), ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии.

*Н. 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 желудочках мозга и служит хорошей питательной средой для гемофильной палочки, способствуя ее размножению. Нарушение отто­ка жидкости из субарахноидапьного пространс­тва приводит к повышению внутричерепного давления, субдуральнму отеку, а васкулит и тромбофлебит мягкой мозговой оболочки ведут к некротическим изменениям мозговой ткани. Гнойный менингит, вызванный *Н. influenzae типа* b, заканчивается летально в 5 % случаев, даже при пропедении адекватной терапии.

*Н. influenzae* типа b является также возбудителем острого бактериального эпиглотгита (воспаление надгортанника) у детей 25 лет, который приводит к нарушению проходимости дыхательных путей и асфиксии.

**Клиника**. 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, гидроцефалии, слабоумию.

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

По данным мировой статистики, гемо­фильная инфекция занимает одно из пер­вых мест среди причин детской смертности. Летальность при гнойном менингите, сепсисе и эпиглоттите в отсутствие адекватного лече­ния составляет 90 %.

**Иммунитет**. В течение первых 3–6 месяцев жизни дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными пассивно через пла­центу. Поэтому в этом возрасте заболевания редки, а пик заболеваемости гемофильной инфекцией (в особенности типа b) прихо­дится на возраст от 6 месяцев до 2 лет, когда концентрация материнских IgG снижается, а ребенок не способен самостоятельно син­тезировать необходимое количество антител к полисахаридному капсульному антигену *Н. influenzae.* Это объясняется тем, что поли рибозорибитолфосфат 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 *Н. influenzae* не способны опсонизировагь капсульные штаммы гемофильной палочки.

Иммунитет после перенесенной гемофиль­ной инфекции мало изучен. Однако известно, что к 5–6 годам в сыворотке крови многих де­тей (даже не иммунизированных и не перебо­левших) имеются естественно приобретенные протективные антитела против капсульного антигена *Н. influenzae типа b*. Тем не менее, пневмония и артрит, вызванные *Н. influenzae* могут развиваться у взрослых в присутствии таких антител.

**Микробиологическая диагностика.** Материал для исследования – мазок из носоглотки, кровь, мокрота или ликвор. При отитах или синуситах исследуют также гнойное отделяемое, а при септических артритах – суставную жидкость.

Методы диагностики. Микроскопическое ис­следование малоинформативно, однако применяется при гнойном менингите. Для ускоренной диагности­ки и дифференциации гемофильной палочки от других возбудителей менингита используют серологические тесты с целью обнаружения капсульного антигена *Н. influenzae,* встречный иммуноэлектрофорез, прямую РИФ или реак­цию латексагглюгипации с антиЬантитела ми. При высокой концентрации возбудителя в исследуемом материале возможна также поста­новка «теста набухания капсулы».

Для выделения и идентификации возбу­дителя из материала от больных применя­ют бактериологический метод исследования.

**Лечение**. Проводят с помощью антибиоти­ков. Для антимикробной терапии «гемофильного менингита» важным принципом выбора антибиотика является его способность накап­ливаться в ликворе.

**Профилактика**. Для создания искусственно приобретенного активного иммунитета про­тив *Н. influenzae* типа b применяют субкорпус – кулярную вакцину, содержащую очищенный капсульный антиген (RPR). Однако ввиду низкой иммуногенности этого препарата его назначают только детям старше 1,5 лет.

***Haemophilus influenzae*** биовар aegyptius

*Н. influenzae* биовар aegyptius (прежнее название – *Н. aegyptius*) был выделен Р. Кохом в 1883 г. в Египте от больного с гнойным конъюнктивитом. Эти бак­терии принято называть «бацилла Коха Уикса» или «*Н. influenzae* биотип III»

**Морфологические, тинкторнальные и культуральные свойства** этих бактерий не отличаются от таковых *Н. influenzae.*

*Н. influenzae* биовар aegyptius вызывает гнойный коньюнктипит с высокой контагиозностью, распро­страненный повсеместно. Передается от человека к человеку контактным путем через грязные руки, по­лотенце, контактные линзы, косметику (тушь для ресниц), а также иногда респираторно. Инкубационный период составляет 1–3 дня.

Полагают также, что биовар aegyptius гемофильной палочки вызывает пурпурную (красную) бразильскую лихорадку – тяжелое инфекционное заболевание детей, которое характеризуется лихорадкой, пурпурой, шоком и заканчивается гибелью больного. Механизм заражения бразильской лихорадкой – респираторный.

При конъюнктивите исследуют мазок со слизистой оболочки глаз или гнойное отделяемое. Для диагнос­тики бразильской лихорадки беруг кровь пациента. Применяют бактериоскопнческий и бактериологический метода исследования. Идентификацию воз­будителя проводят с помощью реакции агглютинации со специфической сывороткой. Для лечения применяют антибиотики, при конъюнктивите антибиотики назначают местно – мази и глазные капли с тетрациклином, аминогаикозидами и сульфаниламидами. Специфическая профилактика не разработана.

**Haemophilus ducreyi**

Возбудитель мягкого шанкра был выделен русским врачом О. В. Петерсеном (1887), а подробно описан итальянским венерологом А. Дюкре (1890).

Мягкий шанкр (син. шанкроид) – это венерическое (сексуально-трансмиссивное) заболевание, сим­птомы которого напоминают сифилис.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения – контактный, путь инфициро­вания – половой и контактнобыгоиой. Заболевание довольно распространено в странах Африки и Южной Америки.

Инкубационный период составляет 3-5 дней, од­нако 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, простым 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 *Н. ducreyi* в факторах роста (требует Хфактор. но не нуждается в добавлении V-фактора).

Лечение. Проводят с помощью антибиотиков: нашачают внутримышечно цефтриаксон, перорально триметоприм – сульфометоксазол (бисептол) или эритромицин в течение 2 недель. Тетрациклин, еульфонамиды и пенициллин в настоящее время не при­меняют изза формирования у *Н. ducreyi* устойчивости к ним.

Специфическая профилактика. Не разработана.

***Legionella pneumophila***

Болезнь легионеров (син. питтсбургская пневмония, лихорадка Понтиак, лихорадка Форт-Брагг) – группа инфекционных болезней, вызываемых *Legionella pneumophila*, характеризующихся поражением респираторного тракта, развитием тяжелых пневмоний и сопровождающихся нарушениями со стороны ЦНС и почек.

Болезнь получила название в связи со вспышкой среди участников съезда организации «Американский легион» в 1976 г. в г. Филадельфии (США).

**Морфологические и культуральные свойства.** Возбудитель был откры т в 1977 г. Д. МакДейдом и С. Шепардом; отнесен к семейству *Legionellaceae* роду *Legionella* и является наиболее важным представителем этого рода.

Легионеллы – грамотрицательные палочки размером 2-3x0,5-0,7 мкм, иногда встречаются нитевидные формы до 20 мкм; подвижны, имеют жгутики и фимбрии. Спор не образуют. Характерно наличие внутренней и внешней мембран; полисахаридная капсула отсутствует; имеют внутриклеточные жировые вакуоли, а также множество рибосом. Нуклеоид диффузно распределен в цитоплазме. Геномная ДНК имеет молекулярную массу 2,5x109 Да, что соответствует примерно 3000 генов. Аэробы. Требовательны к условиям культивирования. Растут при определенном наборе аминокислот, ростовых факторов, pH среды и температуры на искусственных питательных средах (угольнодрожжевом агаре). Легионеллы являются факультативными внутриклеточными пара­зитами. поэтому растут в желточном мешке куриных эмбрионов, в культуре клеток животных и человека (фибробласты легкого человека). Время генерации составляет 24 ч, характерно высокое накопление возбудителя.

На плотной среде через 3~5 суток образуют характерные колонии с коричневым пигментом, диффундирующим в агар.

Легионеллы имеют сложную ферментативную систему: набор протеолитичсских ферментов. эстераз, гликолитических ферментов.

Ферментативная активность зависит от срелы культивирования и условий обитания.

**Антигенность и вирулентность.** Антигенная структура достаточно сложная, основными ан­тигенами являются тип о и группоспецифические. По антигенам у легионелл выделяют не менее 8 серогрупп. Имеется антигенное родс­тво между *L. pneumophila* и *Chlamydia psittaci.*

Факторами патогенности являются термостабильный белковополисахаридный эндотоксин, проявляющийся гемолитической активностью, и цитолизин, обладающий цитотоксическим, а также протеолитическим действием.

**Резистентность**. Легионеллы устойчивы к действию физических и химических факторов. Устойчивость к большинству дезинфектантов такая же, как у неспорообразующих бактерий. Чувствительны к УФ-облучению. а также к антибиотикам (рифампицин, эритромицин, тетрациклин и др.). В водопроводной воде и водоемах выживают до одного года.К легионеллам чувствительны морские свинки, белые мыши, обезьяны (гамадрилы, макаки).

**Патогенез и клиника.** Входные ворога инфекции – дыхательные пути. Возбудитель вызывает пневмонию, т. е. воспалительно-некротическое воспаление, захватывающее бронхиолы и альвеолы. При гибели бактерий высвобождается эндотоксин, который вызывает интоксикацию, обуславливает системное поражение с дыхательной и почечной недостаточностью, энцефалопатией, нарушениями деятельности сердечнососудистой системы. Инкубационный период – от 2 до 10 дней. Выделяют три клинические формы легионеллеза: 1) болезнь легионеров, протекающую с тяжелой пневмонией; 2) лихорадка Понтиак– респираторное заболевание без пневмонии; 3) лихорадка Форт-Брагг – острое лихорадочное заболевание с экзантемой. Заболевание начинается остро, протекает с повышенной до 40 °С температурой, озно­бом, головными болями, кашлем с мокротой (иногда с примесью крови), недомоганием, диареей и другими симптомами. Иногда раз­вивается инфекционнотоксический шок со смертельным исходом. Летальность при леги­онеллезе достигает 20 %.

**Эпидемиология**. Легионеллы распростране­ны повсеместно, обитают в естественных и искусственных водоемах, часто паразитируют в амебах. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет наличие возбудителя в системах водоснабжения и кондиционирования воздуха. Поступление возбудителя в организм происходит при вдыхании водных аэрозолей, образующихся в душевых, в кондиционерах, в ваннах. Заболевание чаще встречаются в летнеосенние месяцы, огт больного человека здоровому не передается. Заболевания животных и птиц неизвестны.

**Иммунитет**. Иммунитет после перенесен­ного заболевания носит выраженный клеточ­ный характер, штаммоспецифичен. Антитела и фагоцитоз большой роли не играют.

**Микробиологическая диагностика.** Поскольку клиническая диагностика легионеллеза слож­на, решающими при постановке диагноза являются данные микробиологических и се­рологических исследований: обнаружение на 10-е сутки антигенов в крови и в моче (в ИФА, РИА и других методах с помощью моноклональных антител), обнаружение через 1–3 недели антител в крови (ИФА). Применяют генодиагностику (ПЦР), а также выявление возбудителя в мокроте, слизи, биоптагах. Для посева материала обычно используют среду Мюллера–Хинтона с добавлением солей железа и Lцистеина. Можно использовать биопробу на морских свинках или белых мышах.

**Лечение**. Применяют антибиотики: эритромицин в сочетании с рифампицином. Могут применяться фторхинолоны.

**Профилактика**. Специфическая профилактика не разработана. Меры неспецифической санитарногигиенической профилактики сводятся в основном к гигиеническому содержанию, периодической очистке кондиционеров. душевых установок, выявлению водного резервуара возбудителей и его оздоровлению.

**Микобактерии (сем. *Mycobacteriaceae*)**

Семейство *Mycobacteriaceae* включает род *Mycobacterium* (от греч. myces – гриб и bacteria – па­лочка), в состав которого входит более 160 видов микобактерий. Это полиморфные микроорганизмы, образующие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2-0,7x1.0-10 мкм, иногда ветвящиеся; воз­можно образование нитей наподобие мицелия, легка распадающихся на палочки или кокки. Характерной особенностью микобактерий является их кислото. спирго и щелочеустойчивость на олной из стадий рос­та, обусловленная наличием большого количества ли­пидов в клеточной стенке. Они плохо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются с тру­дом, обычно слабо грамположительны. Неподвижные, спор и капсул ие образуют; аэробы и хемоорганотрофы. Растут медленно или очень медленно. Катал аза и арилсульфотаза положительны; устойчивы к лизоциму. Содержание ГЦ равно 62–70 мол.%.

Данные микроорганизмы являются возбудителями микобактериальных заболеваний: туберкулеза, лепры и микобактериозов.

**Возбудители туберкулеза (Mycobacterium tuberculosis и др.)**

Туберкулез (от лат. tuberculum – буго­рок) первично хроническое заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением различиых органов и систем (органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыволяших путей, половых органов, ЦНС).

Основу патологического процесса состав­ляет образование специфических гранулем (от лат. granulum зернышко и греч. oma – обозначающего окончание в названии опухо­лей), представляющих собой воспалительную реакцию тканей, имеющую вид узелка или бугорка.

Бактериальная природа туберкулеза установлена в 1882 г. Р. Кохом, обнаружившим в туберкулезных оча­гах *М. tuberculosis* ири окраске метиленовым синим и получившим чистую культуру бактерий на кровяной сыворотке. Им же в 1890 г. был получен туберкулин, сыгравший большую роль в диагностике туберкулеза. В 1911 году Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.

**Таксономия.** Возбудители туберкулеза от­носятся к семейству *Mycobacteriaceae*, роду – *Mycobacterium*. Родовой признак микобакте­рий – кислото, спирто- и щелочеустойчивость.

Заболевание вызывается 3 видами мико­бактерий: *Mycobacierium tuberculosis* - чело­веческий вид (в 92 % случаев), *Mycobacterium bovis*– бычий вид (в 5% случаев), *Mycobacterium africanum* – промежуточный вид (в 3 % случаев).

**Морфология и тинкториальиые свойства.** Особенности культивирования. Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом. Они имеют форму длинных, тонких (*М. tuberculosis, М. africanum*) или бо­лее коротких и толстых (*М. bovis*) прямых или слегка изогнутых палочек с гомогенной или зернистой цитоплазмой, содержащей от 2 до 12 зерен различной величины, состоящих из липидов или метафосфатов и играющих важную роль в клеточном метаболизме бак­терий. Зернистость у *М. bovis* менее выраже­на. Грамположительны, неподвижны, спор не образуют. Имеют микрокапсулу. Из-за большого содержания липидов в клеточной стенке, содержащих миколовую кислоту, пло­хо воспринимают анилиновые красители. Для их выявления применяют окраску кислого, спирто и щелочеустойчивых бактерий по Цилю–Нельсену, в основу которой положен принцип термокислотного протравливания. В препаратах микобактерии обнаруживаются в виде яркокрасных кислотоустойчивых палочек, расположенных по одиночке или небольшими скоплениями из 2–3 клеток, об­разующих римскую цифру V.

Полиморфизм возбудителей туберкулеза проявляется в образовании различных морфоваров: фильтрующихся и ультрамелких, зернистых и кокковидных, нитевидных и ветвистых, колбовидных, «синих» некисло­тоустойчивых, а также L-форм бактерий, ко­торые быстро образуются в ходе лечения, но длительно персистируют в макроорганизме внутриклеточно в макрофагах, ин­дуцируя противотуберкулезный иммунитет.

*М. tuberculosis* относится к аэробам, харак­теризуется медленным ростом, так как вхо­дящие в состав клеточной стенки бактерий липиды замедляют обмен вещесгв с окру­жающей средой. Они требовательны к пи­тательным средам, глицеринзависимые. Им нужны факторы роста: витамины группы В, аспаргиновая и глютаминовая аминокисло­ты, глицерин и глюкоза. Стимулятором их роста является лецитин. Для подавления ток­сического действия образуемых в процессе метаболизма жирных кислот к средам до­бавляют активированный уголь (поверхност­ноактивное вещество, нейтрализующее ток­сичные компоненты и усиливающее обмен веществ между клеткой и средой), сыворотки животных и альбумин, а для подавления рос­та сопутствующей микрофлоры – красите­ли (малахитовый зеленый) и антибиотики, не действующие на микобактерии. Особенно чувствительны к факторам роста первичные культуры микобактерий, выделенные из пато­логического материала, так как при вегетировании в тканях они утрачивают способность самостоятельно синтезировать эти вещества. Оптимальная температура культивирования 37–38 ºС. Наилучший рост отмечается при pH 6,8–7,2. Рост и размножение происходят, в основном, путем простого деления или более сложно – путем почкования. Для них харак­терно вильчатое ветвление с образованием мицелиоподобных нитей, распадающихся на отдельные фрагменты, имеющие форму па­лочек, кокков или зерен. На жидких средах через 5-7 дней дает рост в виде толстой твер­дой и сухой морщинистой пленки кремового цвета. На плотных средах рост отмечается на 15-20-й день в виде светлокремоного чешуй­чатого налета с неровными краями (R-форма колоний), который по мере роста прини­мает бородавчатый вид, напоминая цветную капусту. Из экспериментальных животных к *М. tuberculosis* наибольшей восприимчивос­тью обладают морские свинки, у которых при подкожном заражении возникает генерализо­ванная инфекция, заканчивающаяся гибелью животных через 23 месяца.

Чаще всего для культивирования возбу­дителей туберкулеза и определения чувс­твительности к антибиотикам применяют плотные элективные среды: яичные среды Левенштейна–Йенсена или Финна 2, агаро­вые среды Миддлбрука 7Н10, 7HI1, а также жидкие среды: Миддлбрука 7Н9, 7Н12, Дюбо, полусинтетическая среда Школьниковой, синтетическая среда Сотона и др. Так как удовлетворяющей всем требованиям универ­сальной среды для культивирования мико­бактерий нет, то для выделения чистой куль­туры ВОЗ рекомендует использовать среду Левенштейна–Йенсена и среду Финна 2 в качестве стандартных сред.

При внутриклеточном размножении, а так­же при росте на жидких питательны средах и микрокультивировании на стеклах в жидкой среде (метод микрокультур Прайса) через 48– 72 ч у вирулентных штаммов выявляется корд фактор (от англ. cord – жгут, веревка), благо­даря которому микобактерии склеиваются и растут в виде переплетенных девичьих «кос» или «жгутов». Корд-фактор – это гликоли­пид. состоящий из трегалозы и димиколата, относится к факторам патогенности микобак­терий. Авирулентные штаммы возбудителей туберкулез и условнопатогенные микобак­терии при микрокультивировании не образу­ют корд-фактора и растут беспорядочно. В от­личие от возбудителей туберкулеза, растущих в культуре клеток HeLa в виде «кос», условно патогенные микобактерии дают ветвистый рост, а сапрофитные – не размножаются.

Вегетирующая в макроорганизме популя­ция возбудителей туберкулеза неоднородна. Наиболее многочисленна активно размно­жающаяся внеклеточно расположенная часть микобактериальной популяпии, характер­ная для острого, активного процесса. Вторая часть популяции размножается интермиттирующим способом. Третья часть популяции немногочисленная, но длительно персистирующая в организме и переживающая внутриклеточно. Если терапевтическое воздействие на два первых вида популяпии не вызывает особых затруднений и лечебный стерилизу­ющий эффект достигается быстро и легко, то дня подавления медленно размножаюшейся персистируюшей внутриклеточной популя­ции необходимо длительное воздействие пре­паратов, обладающих способностью хорошо проникать внутриклеточно и оказывать бак­терицидное действие.

**Биохимические свойства.** Возбудители ту­беркулеза обладают разнообразной био­химической активностью, что позволяет дифференцировать их между собой, а так­же условнопатогенными микобактериями и кислотоустойчивыми сапрофитами. У них обнаружены ферменты аминотрансфсразы, эстеразы, трегалазы и ферменты типа амидаз. Внутриклеточное дыхание микобакте­рий осуществляют оксидоредуктазы, из ко­торых особый интерес представляют каталаза и пероксидаза, так как с ними связана вирулентность возбудителей туберкулеза и лекарственная устойчивость к препаратам группы гидразидов изоникотиновой кислоты. Установлены различия в физико-химических свойствах каталазы у разных видов микобактерий. Каталаза термостабильна у условно патагенных микобактерий и кислотоустойчи­вых сапрофитов. У возбудителей туберкулеза каталаза термолабильна (инактивируется при 68 °С в течение 30 мин). При этом изониазидчувствительные штаммы возбудителей туберкулеза обладают высокой каталазной и пероксидазной активностью, а изониазидустойчивые утрачивают ее. В отличие от ус­ловнопатогенных микобактерий и *М. bovis, М. tuberculosis* в большом количестве образует никотиновую кислоту (ниацин), которая на­капливается в жидкой питательной среде и дает с раствором пианида калия и хлорами­ном Б ярко-желтое окрашивание (ниациновая проба Конно). Изониазидустоичивые штам­мы не продуцируют ниацин. В отличие от *М. bovis, М. tuberculosis* обладает способностью редуцировать нитраты в нитриты.

**Химический состав, антигенная структура и факторы патогенности**. Химический состав сложен. Основными химическими компонен­тами микобактерий яатяются белки (туберкулопротеины), углеводы и липиды. К ним образуются антифосфатидные, антипротеиновые и антиполисахаридные антитела, оп­ределение которых свидетельствует об ак­тивности инфекционного процесса и имеет прогностическое значение. Протективной роли антитела не играют. Туберкулопротеины составляют 56% сухой массы вещества мик­робной клетки. Они яааяются основными носителями антигенных свойств микобакте­рий, высокотоксичны, вызывают развитие реакции гиперчувствительносги 4-го типа. На долю полисахаридов приходится 15% сухой массы вещества микобактерий. Это родоспеиифические гаптены. В отличие от других бактерий, на долю липидов (фтионовая кисло­та, масляная, пальмитиновая, туберкулосте­ариновая и другие жирные кислоты, а также кордфактор и воск Д, в состав которого вхо­дит и миколовая кис лога) приходится от 10 до 40 % сухой массы вещества микобактерий. Вирулентные микобактерии содержат липидов больше, чем кислотоустойчивые сапрофиты. Миколовая кислота, входящая в состав липид­ных комплексов и находящаяся в соединении с высокомолекулярным спиртом фтиоииро лем, который яатяется составной частью вос­ковых субстанций микобактерий, обуславливает кислого, спирто- и щелочеустойчивостъ данных микроорганизмов. Липиды вызывают развитие гранулем и казеозного некроза, эк­ранируют клетку, подавляют активность фа­гоцитарных клеток, разрушая митохондрии пораженных клеток и препятствуя слиянию фагосомы с лизосомой, блокируют актив­ность клеточных липаз и протеаз, тормозят миграцию лимфоцитов, являются адъюванта­ми. Наиболее активна фосфатидная фракция липидов (фтионовая кислота). Фосфатидная и восковая фракции липидов, входя в комплекс с туберкулопротеинами. вызывают сенсиби­лизацию макроорганизма. Изучение состава миколовых кислот имеет важное значение для хемотаксономии микобактерий.

Отдельные химические компоненты по своему патогенному действию на макроорга­низм не равнозначны. Основные патогенные свойства возбудителей туберкулеза обусловле­ны прямым или иммунологически опосредо­ванным действием липидов и их комплексов с туберкулопрогеинами и полисахаридами.

**Устойчивость в окружающей среле.** Благодаря наличию липидов, микобактерии обладают гидрофобной клеточной стенкой, что делает их более устойчивыми в окружающей сре­де к действию неблагоприятных факторов, чем другие неспорообразующие бактерии. Из всех неспорообразующих бактерий мико­бактерии являются самыми устойчивыми к действию неблагоприятных факторов в окру­жающей среде. Как и другие микробы, они образуют некультивируемые формы, длитель­но сохраняющиеся во внешней среде, являясь естественными компонентами биоценозов. Высушивание мало влияет на их жизнеспо­собность в патологическом материале (мок­роте и т.д.). В естественных условиях при отсутствии солнечного света их жизнеспособ­ность может сохраняться в течение несколь­ких месяцев, при рассеянном свете возбуди­тели погибают через 1–1,5 месяца. В уличной грязи они сохраняются до 4 месяцев, в речной воде – до 7 месяцев, в сточной воде – до 15 месяцев, в почве, особенно на скатном дворе, в навозе – 2 года. В то же время облученная солнечным светом культура микроорганизмов погибает в течение 1,5 ч, а под воздействием ультрафиолетовых лучей – через 2–З мин, поэтому распространение инфекции редко происходит вне помещения в дневное время, а наиболее действенной мерой, позволяю­щей снизить степень инфицированноститого или иного помещения, является адекватная вентиляция и воздействие ультрафиолето­вых лучей. При кипячении они погибают через 5 мин, а при пастеризации – в течение 30 мин. Возбудители туберкулеза устойчивы к действию дезинфицирующих веществ. Для дезинфекции используются активированные растворы хлорамина и хлорной извести, вы­зывающие гибель возбудителей туберкулеза в течение 3–5 ч.

**Эпидемиология, патогенез и клиника тубер­кулеза.** Туберкулез распространен повсемест­но и является социальной проблемой здраво­охранения. Туберкулез и нищета всегда идут рука об руку. Росту заболеваемости туберку­лезом способствуют не только неблагоприят­ные социально-экономические факторы, но и широкое распространение штаммов с мно­жественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам.

Основным источником инфекции является больной туберкулезом органов дыхания, вы­деляющий микробы в окружающую среду с мокротой. Больные сельскохозяйственные животные, главным образом крупный рога­тый скот, верблюды, свиньи, козы и овцы, а ткже люди, страдающие внелегочными фор­мами заболевания и выделяющие возбуди­телей туберкулеза с мочой и калом, играют второстепенную роль.

Основной механизм заражения при тубер­кулезе – воздушный (аэрогенный) с соот­ветствующими ему воздушнокапельным и воздушнопылевым путями передачи инфек­ции. Входными воротами при этом могут быть слизистая оболочка полости рта, мин­далины, бронхи и легкие. Реже заражение туберкулезом может происходить пищевым путем при употреблении термически не об­работанных мясомолочных продуктов, что особенно характерно для заболеваний, вы­званных *М. bovis*, чаще поражающих детей. Известны случаи заражения людей при уходе за боль­ными животными. Описаны редкие случаи заражения у хирургов, патологоанатомов, мясников. Трансплацентарный путь переда­чи также возможен, но, как правило, не реализуется вследствие тромбоза кровенос­ных сосудов плаценты в местах поражения. Внутриутробное заражение плода может происходить не только через пупочную вену и плаценту, но и при иглатываиии амнио­тической жидкости, содержащей микобак­терии.

Организм человека обладает высокой ус­тойчивостью к действию патогенных мико­бактерий, поэтому большое значение для воз­никновения заболевания имеют длительность контакта с источником инфекции, массив­ность инфицирования, вирулентность мико­бактерий и снижение резистентности макроорганизма. К 40 годам 70-90 % людей инфи­цированы, но лишь у 10 % из них развивается первичный туберкулез. У остальных лиц пер­вичная туберкулезная инфекция протекает без клинических признаков, проявляясь лишь в вираже туберкулиновых проб.

Инкубационный период длится от 3–8 недель до 1 года и более (до 40 лет). Возбудитель в течение длительного времени сохраняется в «дремлющем» состоянии в фагоцитирующих клетках регионарных лимфатических узлов, прежде чем развитие фазы логарифмического размножения возбудителя не приведет к воз­никновению болезни. В развитии заболева­ния выделяют первичный туберкулез, диссеми­нированный и вторичный туберкулез, который, как правило, является следствием активации старых эндогенных очагов. Развитие вторич­ного туберкулеза возможно также в результате нового экзогенного заражения возбудителями туберкулеза (суперинфекция) вследствие тес­ного контакта с бактериовыделителем, что также вероятно при неблагоприятных соци­альноэкономических условиях.

Первичный туберкулез возникает у ранее неинфицированных людей и характеризует­ся выраженными токсико-аллергическими осложнениями и некротическими изменени­ями в тканях, возникающими на фоне высо­кой чувствительности микроорганизма к воз­будителям туберкулеза. Для него характерна гематогенная диссеминация. Вторичный ту­беркулез возникает в иммунном организме у ранее инфицированных людей, поэтому процесс локализуется, как правило, в каком-либо одном органе. Для него не характерна гематогенная диссеминация.

Первоначальное попадание возбудителей туберкулеза в легкие или другие органы ранее неинфицированного макроорганизма вызы­вает развитие малого или неспепифического воспаления, которое редко проявляется кли­нически и диагностируется по виражу тубер­кулиновых проб. В основе неспецифического воспаления лежит образование лимфоидных и лимфогистиоцитарных узелков и инфиль­тратов, а также макрофагалъной инфильтра­ции без специфической клеточной реакции и казеоза. Макрофаги поглощают микобакте­рии и переносят в регионарные лимфатичес­кие узлы, где они долго сохраняются, так как фагоцитоз носит незавершенный характер. В результате бактериемии возбудители тубер­кулеза разносятся по макроорганизму, что ведет к сенсибилизации тканей и органов. В ряде случаев данный процесс может сопро­вождаться развитием первичной туберкулезной интоксикации у детей и подростков.

При попадании больших доз высоковиру­лентного микроба в месте входных ворот ин­фекции (органы дыхания и другие органы) или в местах, наиболее благоприятных для размножения микобактерий, куда они про­никают лимфогематогенно, происходит раз­витие специфического туберкулезного воспаления, сопровождающегося образованием первичного туберкулезного комплекса, состоя­щего из первичного аффекта или воспалитель­ного очага (в легких это пневмонический очаг под плеврой), воспаленных лимфатических сосудов (лимфангоит), идущих от первичного аффекта, и пораженных регионарных лимфа­тических узлов (лимфаденит). Первоначально может формироваться не только первичный туберкулезный комплекс, как считали ранее, но и туберкулез внутригрудных лимфатичес­ких узлов, плеврит, туберкулома. очаговый процесс. Таким образом, до образования пер­вичного туберкулезного комплекса уже име­ются очаговые изменения в разных органах, и этот комплекс является не началом тубер­кулезной инфекции, а первым ясно обособ­ленным патологическим образованием. Из первичного туберкулезного комплекса может происходить бронхогенная, лимфогенная, а также гематогенная дисссминация микобак­терий с образованием очагов в других ор­ганах и тканях (диссеминированный легочный и внелегочный туберкулез). Распространение микобактерий на соседние ткани может про­исходить также по контакту. В последующем происходит заживление очага, воспаление рассасывается, а некротические массы уплот­няются и обызвествляются вследствие отло­жения солей кальция (происходит образование петрификата). Вокруг очага формируется со­единительнотканная капсула. Такой очаг на­зывается очагом Гона (A. Ghon). Данный исход не является полным заживлением. При фор­мировании данного очага происходит морфо­логическая трансформация микобактерий в L-формы, персистируюшие в макроорганиз­ме. При снижении резистентности макрорганизма происходит активация данных очагов, сопровождающаяся трансформацией L-форм в высоковирулентные палочковидные фор­мы, что ведет к активации процесса и разви­тию вторичного туберкулеза.

В основе специфической воспалительной реакции при туберкулезе лежит розвитие ре­акции гиперчувствительности 4 типа, со­провождающейся образованием эпителиоидноклеточных гранулем, состоящих из очага казеозного некроза в центре, содержащего микобактерии и окруженного эпителиоидными и гигантскими клетками Пирогова– Лангерганса, образовавшимися из гистиоци­тов и макрофагов при их пролиферации.

В отличие от *М. leprae*, возбудители тубер­кулеза относятся к факультативным внутриклегочным паразитам и имеют склонность к внеклеточной локализации, так как способны размножаться как внутри макрофагов, так и во внеклеточной жидкости и тканевых про­странствах. Таким образом, гранулема – это специфическая реакция макроорганизма, на­правленная на ограничение распространения микроба по организму.

**Клинические проявления туберкулеза раз­нообразны.** Различают 3 клинические формы заболевания: первичная туберкулезная инток­сикация у детей и подростков; туберкулез органов дыхания; туберкулез других органов и систем. Чаще всего возникает туберкулез органов дыхания (легких и внутригрудных лимфатических узлов), так как возбудители туберкулеза обладают сродством к хорошо аэрируемой легочной ткани, а лимфатическая система бедна липазами и фосфорилазами, обуславливающими устойчивость к микобак­териям. Он проявляется субфебрильной тем­пературой тела, кашлем с мокротой, крово­харканьем, одышкой и другими симптомами. Симптомов, характерных только для туберку­леза, нет. В огличие от *М. tuberculosis,* *М. bovis* чаше поражает детей и вызывает такие вне легочные формы заболевания, как туберку­лез периферических лимфатических узлов и мочеполовых органов, туберкулез костей и суставов, сопровождающиеся лекарственной устойчивостью к изониазиду.

Противотуберкулезный иммунитет форми­руется в ответ на проникновение в организм микобактерий в процессе инфекции или вак­цинации и носит нестерильный, инфекцион­ный характер, что обусловлено длительной персистенцией L-форм бактерий в макроор­ганизме. Он проявляется через 4–8 недель после попадания микробов в макроорганизм. Решающую роль играют клеточные факторы иммунитета. Фагоцитоз в начале заболевания носит незавершенный характер. Исход за­болевания определяется активностью Т-хелперов, которые активируют фагоцитарную активность макрофагов и активность Т-киллеров. При массивном хроническом инфи­цировании, способствующем интенсивному размножению микобактерий и гибели фаго­цитирующих клеток, происходит активация клеток с супрессорной активностью, что ведет к развитию вторичного иммунодефицита и иммунологической толерантности.

**Микробиологическая диагностика.** Микро­биологическая диагностика является логичес­ким завершением всех мероприятий по выяв­лению больных туберкулезом. Материалом для исследования служат мокрота, промывные во­ды бронхов и промывные воды желудка, плев­ральная и цереброспинальная жидкости, моча, менструальная кровь, асцитическая жидкость, а также кусочки тканей и органов, взятые на исследование во время операции или биопсии. Чаще всего исследуют мокроту.

Основными или обязательными методами микробиологической диагностики туберкулеза являются бактериоскопическое и бактерио­логическое исследование, биологическая проба, а также туберкулинодиагностика в виде внутрикожного теста с 2ТЕ очищенного туберку­лина в стандартном разведении или в виде градуированной кожной пробы с различны­ми разведениями туберкулина. Обнаружение в патологическом материале возбудителей туберкулеза является прямым доказательс твом активности инфекционного процесса.

**Препараты для лечения**. Ангибиотикотерапия – это основной метод лечения боль­ных туберкулезом

В настоящее время по степени эффек­тивности противотуберкулезные препараты делятся на 3 группы: группа А – изониазид и рифампицин, а также их производные; группа В – стрептомицин, канамицин, этионамид (протионамид), этамбутол, пиразинамид, флоримицин, циклосерин, произ­водные фторхинолонов; группа С – ПАСК и тиоацетозон (тибон).

Лечение должно быть комплексным и кон­тролироваться медицинским персоналом. Период лечения состоит из 2 этапов. Цель первого этапа – подавить репликацию актив­но размножающейся бактериальной популя­ции, располагающейся в основном внеклеточно, добиться снижения ее численности. Цель второго этапа – долечивание в результа­те воздействия на оставшуюся бактериальную популяцию, в большинстве своем находящу­юся внугриклеточно в виде персистирующих форм микобактерий, для чего применяют пре­параты, хорошо проникающие внутриклеточ­но и подавляющие медленно размножающи­еся микобактерии.

**Препараты для специфической профилак­тики**. Специфическую профилактику осу­ществляют путем введения живой вакцины BCG (Bacille Calmette–Guerin), полученной А. Кальмепом и С. Гереном путем длительно­го культивирования *М. bovis* на картофельно­глицериновом агаре с добавлением бычьей желчи (штамм BCG1). Вакцинацию проводят у новорожденных на 2–5-й день в роддоме внутрикожно с последующей ревакцинацией в соответствии с утвержденным календарем прививок. Ревакцинации подлежат только не инфицированные туберкулезом лица, у ко­торых туберкулиновая проба отрицательная, поэтому перед ее проведением ставится проба Манту с 2ТЕ.

**Возбудитель лепры (Mycobacterium leprae)**

Лепра – генерализованное первично хро­ническое заболевание человека, сопровож­дающееся гранулематозными поражениями кожи и слизистой оболочки верхних ды­хательных путей, а также периферической нервной системы и внутренних органов.

Название заболевания происходит от греч. lepros – чешуйчатый, шероховатый, шелуша­щийся. Основу лепрозных поражений, как и при туберкулезе, составляет специфическая гранулема.

Возбудитель заболевания – *Mycobacterium leprae*, был открыт норвежским врачом Г. А. Гансеном в 1874 г. при микроскопическом исследовании неокра­шенных соскобов, полученных с поверхности разреза узла больного лепрой.

Лепра регистрируется практически во всех стра­нах мира и является одной из наиболее важных проблем мирового здравоохранения. Наибольшая заболеваемость (более 85%) приходится на страны Юго-Восточной Азии и Центральной Африки, где она остается эндемичной.

**Таксономия**. Возбудитель лепры отно­сится к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*, виду *М. leprae*.

**Морфологические и культуральные свойства**. *М. leprae* имеет вид прямой или изогнутой па­лочки размером 1-7x0,2-0,5 мкм с закруглен­ными концами. По своим морфологическим свойствам близки к возбудителям туберку­леза, грамположительные, спор и капсул не образуют, имеют микрокапсулу, жгутиков не имеют. Характерной особенностью *М. leprae* является кислото- и спиртоустойчивость, что обуславливает их элективную окраску по Цилю–Нелъсену. Воздействие антилепрозных препаратов приводит к изменению их морфологии, снижению и исчезновению кис­лого и спиртоустойчивости.

*М. leprae* является облигатным внутрикле­точным паразитом тканевых макрофагов и проявляет выраженный тропизм к клеткам кожи и периферических нервов (леммоцитам). Данный микроорганизм не культивируется на искусственных питательных средах.

Разработаны культуры клеток для культи­вирования *М. leprae. М. leprae* размножается только в цитоплазме клетки путем попереч­ного деления на 2-3 дочерние клетки, кото­рые остаются на месте, отделены от цитоп­лазмы фаголизосомной мембраной и посте­пенно образуют типичные для возбудителя лепры шаровидные скопления («globi»), в кото­рых отдельные микобактерии располагаются параллельно друг другу, напоминая «сигары в пачке». В лепрозных поражениях *М. leprae* могут встречаться в разных количествах (от единичных скоплений, до 200-300 клеток в виде шаровидных скоплений, представляю­щих собой как бы чистую культуру бактерий). Характерной особенностью лепрозных клеток. относящихся к макрофагам, является нали­чие бледного ядра и «пенистой» цитоплаз­мы за счет содержания липидов – продуктов метаболизма микобактерий, а также явле­ние незавершенного фагоцитоза. В цитоп­лазме лепрозной клетки выявляется высокий уровень окислительно-восстановительных ферментов и не обнаруживается активность липаз. Наличие микрокапсулы и «плотной» клеточной стенки, богатой липидами, делает *М. leprae* устойчивой к действию фаголизосомных ферментов. На долю липидов, представляющих собой фосфатиды. жиры, воски, у *М. leprae* приходится от 25 до 40 %. Кроме миколовой кислоты они содержат воск – лепрозин и лепрозиновую кислоту, которая есть только у *М. leprae*. В составе *М. leprae* имеется безуглеводный липид – фтиоцерал димикоперозат, отличающийся от липидов других микобактерий. Возбудитель лепры, как и возбудители туберкулеза, размножается медленно, что и объясняет наличие длитель­ного инкубационного периода при данном заболевании. Время генерации (скорость од­ного деления) – от 12 до 20–30 дней. *М. leprae* обладают тропизмом к тканям с низкой тем­пературой. Оптимальная для роста и размно­жения температура 34–35 ºС. Токсинов не образует, поэтому, несмотря на бактериемию, интоксикации у больных нет.

Как и возбудители туберкулеза, *М. leprae* ха­рактеризуются значительным полиморфизмом. В лепрозных поражениях, наряду с гомогенно окрашенными формами, встречаются также фрагментированные и зернистые формы, что необходимо учитывать при бактериоскопическом исследовании. Показано, что в ак­тивных, прогрессирующих высыпаниях при клинически выраженной лепре преоблада­ют гомогенные с наличием делящихся форм микобактерии, а в старых, регрессирующих высыпаниях – зернистые и фрагментирован­ные формы. Переход *М. leprae* в зернистые формы и последующее разрушение до фуксинофильной пыли связывают с эффективным лечением. Однако вопрос о роли зернистых форм не решен однозначно, так как некото­рые негомогенио окрашивающиеся формы (зернистые, гантелевидные, булавовидные, не сплошные и т. д.), по аналогии с возбудителя­ми туберкулеза, остаются жизнеспособными и могут играть решающую роль в распростра­нении лепры, возникновении обострений и рецидивов. Предполагают, что они также мо­гут образовывать L-формы бактерий.

**Биохимические свойства.** *М. leprae* утили­зируют глицерин и глюкозу в качестве ис­точников углеводов и имеют специфический фермент 0дифенолоксидазу (ДОФА-оксидаза), отсутствующий у других микобакте­рий. Обладают способностью продуцировать внеклеточные липиды, а значительная часть обычного для других видов микобактерий аланина у них заменена глицином. Выявление на мембранных структурах микроорганизма окислительно-восстановительных фермен­тов: пероксидазы, цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы, НАДН-диафоразы свидетельствует о наличии автономных систем дыхания и принадлежности к аэробам.

**Антигенная структура**. Особенности антигенных свойств *М. leprae* является более выра­женная по сравнению с другими микобактери­ями способность суспензий микроорганизмов усиливать клеточные иммунные реакции без добавления адъювантов. Ряд антигенов *М. leprae* являются общими для всех микобактерии, в том числе с вакцинным штаммом BCG, что исполь­зуется для профилактики лепры. Показано на­личие гетерофильных антигенов у *М. leprae* и лиц с группой крови 0(1), М+, Rh, Р+. Эти лица бо­лее восприимчивы к данному заболеванию, так как антигенная мимикрия способствует персис тенции *М. leprae* в макроорганизме.

Из экстрактов *М. leprae* выделен и иден­тифицирован видоспецифический фенольный гликолипид с наличием уникального трисахарида, состоящего из 3,6-ди-О-метилглюкоты, З-О-метилрамнозы и 2,3-ди-О-метилрамнозы, который является ключевой антигенной детерминантой (концевая ди-О-метилглюкоза отсутствует во всех известных природных угле­водах). Антитела к фенольному гликолипиду обнаруживаются только у больных лепрой, что используется для активного выявления боль­ных лепрой при обследовании больших групп лиц с помощью ИФА. Фенольный гликолипид предложено также применять для постановки кожных аллергических проб и РБТЛ.

Восприимчивость лабораторных животных. В экспериментальных условиях к *М. leprae* вос­приимчивы мыши и девятипоясные броненосцы.

У мышей происходит медленное локальное размножение *М. leprae* при заражении в поду­шечку лапки (метод Шепарда). Генерализации процесса удается достичь подавлением кле­точного иммунитета путем тимэктомии, cyблетальным облучением и применением антилимфоцитарной сыворотки. Медленное раз­множение в подушечке лапки мыши *М. Leprae* и определение ДОФА-оксидазы применяется для их идентификации.

**Эпидемиология, патогенез и клинические проявления заболевания.** Лепра относится к малоконтагиозным антропонозным забо­леваниям, при которых пораженность на­селения зависит прежде всего от социаль­но-экономических факторов, влияющих на состояние резистентности макроорганизма. Естественным резервуаром и источником воз­будителя в природе является больной чело­век, который при кашле и чихании, а также при разговоре выделяет в окружающую среду со слизью или мокротой большое количество бактерий. Особенно опасны больные анти­биотикоустойчивой лепроматозной формой лепры, у которых содержится много *М. leprae* в носовом секрете.

Резервуаром *М. leprae* в природе могут быть броненосцы и низшие приматы, но они не играют важной роли в эпидемиологии заболе­ваний у человека.

Основной механизм заражения – аэроген­ный, путь передачи – воздушно-капельный. Учитывая, что *М. leprae* обнаруживается в отделяемом из открытых язв, образовавших­ся при распаде лепром и инфильтратов, и в других биологических выделениях (семенная жидкость, менструальная кровь и т.д.), воз­можен контактный механизм заражения в ре­зультате прямого и непрямого контакта. Оба механизма заражения реализуются лишь при тесном и длительном контакте с больными лепрой, что ведет к массивному инфициро­ванию.

Входными воротами инфекции служат сли­зистая оболочка верхних дыхательных путей и поврежденные кожные покровы. Не вызывая видимых изменений в месте входных ворот инфекции, возбудитель распространяется по макроорганизму лимфогематогенным путем, поражая клетки кожи и периферической не­рвной системы (леммоциты). *М. leprae* про­дуцируют фибронектинсвязываюший белок, который способствует их проникновению в эпителиальные клетки и леммоциты. Все последующие тканевые поражения при леп­ре являются результатом иммунных реакций организма, а развитие заболевания целиком и полностью определяется состоянием резис­тентности макроорганизма. Инкубационный период длится в среднем err 3 до 5 лет, но может колебаться от 6 месяцев до 20-30 лет. Лишь у 10-20 % инфицированных развива­ются малозаметные признаки инфекции, и только у половины из них, т. е. у 5–10% ин­фицированных, в дальнейшем формируется развернутая картина болезни. При высокой резистентности (у лиц с предоминангной субпопуляцией Tн1-лимфоцитов, активиру­ющих клеточный иммунитет) развивается полярная туберкулоидная форма заболевания (ТТ-тип лепры), а при низкой резистентности (у лиц с предоминантной субпопуляиией 'Гн2-лимфоцитов, активирующих В-лимфоциты и подавляющих Тн1-субпопуляцию) развивается полярная лепроматозиая форма заболевания (LL-тип лепры).

ТТ-тип лепры имеет доброкачественное те­чение и характеризуется появлением на коже гипопигментированных пятен или эритематозных бляшек с измененной тактильной, температурной и болевой чувствительностью. Гранулема характеризуется четкими фокусами эпителиоидных клеток, окруженных лимфо­идным бордюром, и достигает непосредствен­но эпидермиса. *М. leprae* выявляются с трудом и только при гистологическом исследовании биоптатов, а в соскобах кожи и слизистой но­са, как правило, отсутствуют. Резистентность макроорганизма высокая, о чем свидетель­ствует положительная лепроминовая проба. С эпидемиологической точки зрения данная форма заболевания не опасна.

LL-тип лепры характеризуется злокачест­венным течением, выраженной и длительной бактериемией, большим разнообразием кож­ных поражений – от эритематозных пятен до появления инфильтратов п виде «апельсино­вой корки» на лице (львиная морда – facies leonika), в области которых появляются бу­горки и узлы (лепромы) размером от 1–2 мм до 2–3 см. Во всех случаях в процесс рано вовлекаются слизистые оболочки верхних ды­хательных путей (симптомы ринита) и внут­ренние органы (печень, селезенка и костный мозг). У 30 % больных развиваются трофичес­кие язвы стоп. При бактериоскопическом ис­следовании во всех высыпаниях обнаружива­ется большое количество *M. leprae*. Гранулема состоит из макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой и содержащих *М. leprae* в виде «шаров» (globi). Эпителиоидные и гигантские клетки не обнаруживаются. Лепроминовая проба отрицательная. Эта форма заболевания эпидемиологически опасна.

В клинике пограничных форм лепры (ПТ, ПП, ПЛ) в той или иной мере выражены признаки обоих полярных типов. Эти формы заболевания характеризуются нестабильным состоянием и могут переходить в LL-форму у нелеченых больных или в ТТ-форму заболева­ния в процессе лечения. Переходы от одного полярного типа заболевания к другому (от ТТ к LL или наоборот) чрезвычайно редки.

**Иммунитет**. Иммунитет при лепре является относительным. В эндемичных зонах при час­то повторяющемся массивном суперинфи­цировании заболевание лепрой может быть вызвано на фоне существующего естествен­ного и приобретенного иммунитета. Ведущую роль играют клеточные факторы иммунитета. У больных LL-формой заболевания выяв­ляется анергия к *М. leprae*, которая обуслов­лена развитием расщепленной толерантнос­ти в результате предшествующего контакта с *М. leprae* или другими микобактериями, что ведет к усилению супрессорной активности клеток и уменьшению Т-хелперов. В результа­те наличия генетических дефектов макрофаги не ограничивают размножение *М. leprae* и их распространение по организму: Угнетение клеточных реакций иммунитета при LL-форме заболевания сочетается с высокими титра­ми гуморальных антител к фенольному гли­колипиду и другим антигенам *М. leprae*. При ТТ-форме заболевания, наоборот, антитела обнаруживаются в низких титрах, а клеточ­ные реакции иммунитета выражены.

Развитие анергии к *М. leprae* при LL-форме заболевания не сопровождается снижением общей реактивности макроорганизма по от­ношению к другим микробам.

**Микробиологическая диагностика** **лепры**. Применяют бактериоскопическое и сероло­гическое исследование. Материалом для бакте риоскопического исследования служат: соскобы – иссечения с кожи и слизистых оболочек носа, мокрота, пунктаты лимфатических узлов и т. д.

В отличие от возбудителей туберкулеза, *М. leprae* не культивируются на искусствен­ных питательных средах и непагогенны для морских свинок и кроликов.

Серологическая диагностика основана на об­наружении антител к фенольному гликолипиду в ИФА, что особенно важно при активном вы­явлении больных, в том числе с субклинически ми формами заболевания.

Вспомогательное значение имеет изучение иммунного статуса больного, в том числе пос­тановка РБТЛ с фенольным гликолипидом и лепроминовой пробы.

**Препараты для лечения.** Основными противолепрозными средствами являются пре­параты сульфонового ряда: дапсон, солюсульфон, диуцифон и другие, наряду с которыми применяются рифампицин, клофазимин (лампрен) и фторхинолоны (офлоксации). Все вновь выявленные больные на территории России подлежат госпитализации в клинику

В настоящее время прогноз при данном за­болевании благоприятный. В зависимости от формы и стадии заболевания комбинированное лечение больных лепрой продолжается от 3 до 10 лег.

**Препараты для специфической профилак­тики.** Препараты для специфической про­филактики лепры не разработаны. У населе­ния эндемичных районов дня относительно­го усиления иммунотега для профилактики лепры используется вакцина BCG, составной частью которой является лепромин А (лепро мин A+BCG).

**Актиномицеты (род Actynomyces)**

**Морфология**. Ветвящиеся бактерии. В от­личие от грибов не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы, а сама стенка имеет строение грамположительных бакте­рий. Мицелий примитивен. Имеют вид тон­ких прямых или слегка изогнутых палочек размером 0,2-4,0x2.5 мкм, часто образуют нити длиной до 10–50 мкм. Характерная особенность актиномицетов – способность образовывать хорошо развитый мицелий, который у одних видов он длинный, редко ветвяшийся, у других – короткий и сильноветвящийся; гифы мицелия не септированы. Палочковидные формы, часто с утолщенны­ми концами, в мазке располагаются по оди­ночке, парами, V и Y-образно, либо в виде палисада. Все морфологические формы спо­собны к истинному ветвлению, особенно на тиогликолевой полужидкой среде. По Граму окрашиваются плохо, часто образуют зер­нистые либо четкообразные формы; конидий не образуют; некислотоустойчивы. Типовой вид – *Actinomyces bovis*.

**Культуральные свойства.** Облигатные и фа­культативные анаэробы, капнофилы. Растут медленно, посевы следует культивировать 7-14 суток. Температурный оптимум рос­та– 37 °С. Некоторые штаммы дают альфа-бета-гемолиз на средах с кровью. Некоторые виды формируют нитчатые микроколонии, на­поминающие мицелий, а на 7–14е сутки образуют крошковатые S-формы колоний, иногда окрашенные в желтый или красный цвет *Actinomyces israelii* склонен образовывать длинный ветвяшийся мицелий, со временем распадающийся на полиморфные кокковид­ные, колбовидные и другие элементы. На простых питательных средах растет плохо, лучше растет на белковых средах, содержащих сыворотку; образует прозрачные бесцветные пастообразные, обычно гладкие колонии, плотно срастающиеся со средой. Воздушный мицелий скудный, пигментов не образует, на некоторых средах, например на кровяном агаре, может формировать белые бугристые колонии. *A. odontolyticus* на кровяном агаре образует красные колонии с зоной ргемо­лиза.

**Биохимическая активность.** Хемоорганотрофы. Ферментируют углеводы с образова­нием кислоты без газа, продукты фермента­ции – уксусная, муравьиная, молочная и ян­тарная кислоты (но не пропионовая). Наличие каталазы и способность восстанавливать нит­раты в нитриты вариабельны у разных видов, индол не образуют. Видовая дифференциация основана на различиях в способности фер­ментировать углеводы и на некоторых других биохимических тестах.

**Антигенная структура.** В ИФА выделяют 6 серогрупп: А. В. С. D, Е и F.

**Экологическая ниша.** Основная среда оби­тания – почва. Постоянно обнаруживают­ся в воде, воздухе, на различных предметах, покровах растений, животных и человека. Колонизируют слизистую оболочку полости рта человека и млекопитающих.

**Устойчивость в окружающей среде.** При по­падании на воздух мгновенно пошбают.

**Чувствительность к антимикробным пре­паратам.** Чувствительны к пенициллинам, тетрациклину, эритромицину и клиндамицину, но резистентны к антимикотикам. Чувствительны к действию обычно применя­емых антисептиков и дезинфектантов.

**Эпидемиология**. Источник инфекции – поч­ва. Характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи; хотя чаще всего механизм передачи – контактный, а путь пе­редачи – раневой. Восприимчивость к актиномицетам, как ко всем УПМ, низкая улице нормальным иммунным статусом и повышен­ная у иммунокомпромиссных хозяев.

**Патогенез**. Вызывают оппортунистическую инфекцию.

**Клиника**. Актиномикоз – хроническая оппортунистическая инфекция человека и животных, вызываемая анаэробными и факулызтивно-анаэробными актиномицетами, которая характеризуется гранулематозным воспалением с полиморфными клинически­ми проявлениями.

Заболевание проявляется в формировании грану­лемы. которая подвергается некротическому распаду с образованием гноя, выходящего через свищи на поверхность кожи и слизистых оболочек гной – различной консистенции, желтовато-белого цвета, иногда с примесью крови, часто содержит друзы. Одновременно отмечается фиброз гранулемы. В за­висимости от локализации различают шейнолицевую, торакальную, абдоминальную, моче-половую, костно-суставную, кожномышечную, септическую и другие формы болезни.

Иммунитет изучен недостаточно.

**Микробиологическая диагностика.** Материалом для исследования служат мок­рота, ликвор, гной из свищей, пунктаты невс­крытых очагов размягчения, соскобы с грану­ляций, биопсия тканей.

Для диагностики используют бактериоско пический, бактериологический, серологический и аллергологический методы.

Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в нативном исследуемом материале друз актиномицетов, имеющих вид мелких желтоватых или сероватобелых зер­нышек с зеленоватым отливом.

Окончательный диагноз устанавливают на основании выделения возбудителя.

Аллергическую пробу проводят с актино­лизатом. Диагностическое значение имеют лишь положительные и резкоположительные пробы. При висцеральном актиномикозе ал юргическая проба часто отрицательная.

**Лечение**. Удовлетворится ьн ых результатов можно достичь применением пенициллина, тетрациклина, эритромицина, клиндамицина.

**Профилактика**. Специфическая профилак­тика не разработана. Неспецифическая про­филактика направлена на повышение иммун­ного статуса

**Нокардии (род Nocardia)**

Нокардии впервые были выделены Нокаром в 1888 г.; Эппингер описал поражения легких и абсцессы мозга у человека, вызванные нокардиями.

**Морфология**. На ранних стадиях роста обра­зуют относительно развитый мицелий, расту­щий по поверхности и проникающий в глубь среды. Клетки – прямые или изогнутые с час­тым ветвлением. В первые часы роста мицелий не септированный и все сплетение однокле­точное. Диаметр нитей 0.3–1.3 мкм. С воз­растом в нитях образуются септы, и мицелий фрагментируется на отдельные палочковидные или кокковидные элементы, которые размно­жаются бинарным делением или почкованием. В старых культурах можно обнаружить много­клеточные нити, образующиеся в результате неполного разделения фрагментирующегося мицелия. Образуют конидии. Отношение к окраске по Граму вариабельное; в патологическом материале предстаатены фамположи тельными короткими ветняшимися нитями и дифтероидными элементами; в старых куль­турах можно обнаружить грамотрицательные диссоциированные элементы. Относительно кислотоустойчивы, окрашиваются по Цилю–Нельсону По форме мицелия и времени его диссоциации делятся на 3 группы:

1-я группа – мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 12– 14 ч инкубации; в старых культурах обычны короткие палочки и кокковидные формы.

2-я группа – мицелий оганиченный, не образует конидий, диссоциирует через 20 ч инкубации; в старых культурах преобладают длинные фрагменты мицелия.

3-я группа – мицелий обильный, с редкими конидиями; в старых культурах преобладают длинные ветвящиеся нити.

**Культуральные свойства.** Хорошо растут на простых питательных средах (МПА, МПБ, среда Сабуро и др.). Температурный оптимум роста 28–37 ºС. На жидких средах образуют тонкую прозрачную пленку, напоминающую растекшуюся каплю жира; постепенно приоб­ретает кремовожелтый цвет. Возможен при­донный рост в виде комочков ваты или плот­ных зерен. На плотных средах через 48-72 ч образуют мелкие гладкие влажные колонии тестоватой консистенции. Через 72 ч повер­хность колоний становится исчерченной, на 10-14 сутки принимают вид с приподнятым и извитым центром и фестончатыми краями. Продуцируют пигменты от кремового до крас­ного цвета, которые диффундируют в пита­тельную среду. Бактерии 1-й группы образуют мягкие, пастообразные и слизистые колонии; 2-й группы -пастообразные или маслянис­тые; 3-й фуппы – сухие кожистые колонии.

**Биохимическая активность**. Достаточно вы­сокая.

**Экологическая ииша.** Повсеместно распро­странены в почве и на разлагающихся орга­нических субстратах. Не являются представи­телями нормальной микрофлоры организма человека, хотя их иногда выделяют от клини­чески здоровых людей. Устойчивость в окру­жающей среде высокая.

**Чувствительность к антимикробным препа­ратам.** Чувствительны к гентамицину и левомицетину, к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

**Эпидемиология**. Источник инфекции – почва. Механизм передачи – контактный, путь передачи – раневой. Возможна также аэрогенная передача возбудителя воздушно капельным или воздушнопылевым путями, а также передача алиментарным путем с контаминированной пищей через поврежденные слизистые оболочки ЖКТ. Восприимчивость к нокардиям, как ко всем УПМ, низкая улиц с нормальным иммунным статусом и повы­шенная у иммунокомпромиссных хозяев.

**Патогенез**. Вызывают оппортунистическую инфекцию. Возбудитель захватывается альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых он сохраняет жизне­способность, блокируя слияние фагосомы с лизосомами и ингибируя синтез лизосомальных ферментов. Персистенция возбудителя ведет к развитию воспа­ления с формированием множественных сливных аб­сцессов и гранулем. Инфекции подкожной клетчатки развиваются при попадании в рану возбудителя и характеризуются развитием гнойного воспаления. У иммунодефицитных лиц возможно развитие диссе­минированных инфекний.

**Клиника**. Нокардиозы – оппортунистичес­кие инфекции человека, вызываемые нокардиями, которые характеризуются преимущес­твенным поражением легких и подкожной клетчатки с развитием гнойно-гранулематоз­ного воспаления.

Относятся к редким заболеваниям. Ежегодно в мире регистрируют 1,5–2,0 тыс. случаев заболевания, более половины из которых – у лиц с иммунодефицитами. Основные формы поражений – легочные и подкож­ные нокардиозы. Наиболее распространены легочные поражения, вызванные *Nocardia asteroides*, и подкож­ные поражения вызванные *Nocardia brasitiensis*.

При легочных поражениях в паренхиме легких формируются множественные сливные абсцессы и гранулемы. В воспалительный процесс часто вовле­каются органы средостения, мягкие ткани грулной клетки и др. Особую опасность заболевание представ­ляет для лип с иммунодефицитами, у которых часто развиваются диссеминированные инфекции, сопро­вождающиеся поражением ЦНС, менингсальными явлениями, парезами и параличами. При диссеми­нированных формах возможны поражения кожных покровов, лимфатических узлов, печени и почек.

Инфекции подкожной клетчатки характеризуются развитием неглубоких пустул в месте проникновения возбудителя. При прогрессировании болезни обра­зуются абсцессы и гранулемы, которые напоминают кожный актиномикоз.

**Иммунитет** изучен недостаточно.

**Микробиологическая диагностика**. Матери­алом для исследования служат мокрота, гной, биоптаты тканей. Для диагностики использу­ют бактериоскопическии и бактериологический методы. Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в исследуемом мате­риале несептированных гиф. Окончательный диагноз устанавливают на основании выделе­ния возбудителя.

**Лечение**. Удовлетворительных результатов можно достичь, применяя сульфаниламиды или их комбинации с гентамицином или левомицетином.

**Профилактика**. Специфическая профилак­тика не разработана. Неспецифическая про­филактика направлена на повышение иммун­ного статуса.