

Лекция 11:

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

План лекции

- 1. Бактерии рода *Corynebacterium*. Морфобиологические особенности возбудителя дифтерии. Отличие возбудителя дифтерии от дифтероидов. Факторы патогенности. Механизм действия токсина *C. diphtheriae*. Патогенез дифтерии. Микробиологическая диагностика дифтерии. Принципы специфической профилактики и лечения.
- 2. Бордетеллы, классификация, морфобиологические особенности. Возбудители коклюша, их факторы патогенности. Внутривидовая дифференциация рода *Bordetella*. Патогенез заболевания, микробиологическая диагностика, принципы специфической профилактики и лечения.
- 3. Гемофильные бактерии. *H. influenzae*, его морфобиологические особенности, серотипы и биовары. Факторы патогенности. Роль в патологии человека. Морфобиологические особенности и микробиологическая диагностика возбудителя мягкого шанкра.
- 4. Легионеллы, их морфобиологические особенности. Факторы патогенности. Патогенез, клинические формы, микробиологическая диагностика легионеллеза.
- 5. *Gardnerella vaginalis*, морфобиологические особенности, патогенетические особенности, микробиологическая диагностика гарднереллеза.
- 6. Общая характеристика, классификация бактерий из рода *Mycobacterium* (multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (EDR), pandrug-resistant (PDR)).
- - Возбудители туберкулеза, морфобиологические особенности, факторы патогенности. Патогенез заболевания. Туберкулин, его свойства и применение на практике. Микробиологическая диагностика заболевания. Вакцина БЦЖ и ее значение.
- - Возбудитель лепры. Морфобиологические особенности. Клинические формы лепры. Микробиологический диагноз. Значение теста на лепромин. Химиотерапевтические препараты.

- 7. Актиномицеты, классификация, морфобиологические особенности, факторы патогенности. Патогенез, клинические формы и микробиологическая диагностика актиномикоза
- 8. Нокардии, их роль в патологии человека.

Палочки грамположительные неправильной формы, ветвящиеся.

Коринебактерии (род *Corynebacterium*)

Данные микроорганизмы относятся к роду *Corynebacterium*, который включает более 60 видов. Они представляют собой грамположительные прямые или слегка изогнутые, неправильной формы тонкие палочки с заостренными или иногда булавовидными концами размером 0,3-0,8x1,5-8,0 мкм. В микропрепаратах коринебактерии располагаются поодиночке или парами, часто V-образной конфигурации либо стопками в виде частокола из нескольких параллельно лежащих клеток. Внутри клеток, как правило, образуются метакроматиновые гранулы полиметафосфата (зерна волютина). Коринебактерии неподвижны, спор не образуют, некислотоустойчивые. Факультативные анаэробы при культивировании обычно нуждаются в богатых питательных средах, таких, как сывороточная или кровяная среда. Хемоорганотрофы с метаболизмом бродильного типа, каталазоположительные. Широко распространены на растениях; у животных и человека они преимущественно являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Типовой вид *Corynebacterium diphtheriae* является патогенным для человека.

Возбудитель дифтерии Corynebacterium diphtheriae

Дифтерия острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, передающееся преимущественно воздушно-капельным путем, характеризующееся местным фибринозным воспалением преимущественно зева и носа, а также явлениями общей интоксикации и поражением сердечно-сосудистой, нервной и выделительной систем. Название заболевания происходит от греческого слова *diphthera* пленка, перепонка, кожа, что обусловлено клиническими проявлениями данного заболевания.

Таксономическое положение возбудителя. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium*, виду *C. diphtheriae*.

Название микроба происходит от греческих слов *koynē* - булава и *bacteria* - палочка, что связано с его морфологическими особенностями, а также греческого слова *diphthera*. Возбудитель дифтерии впервые был описан Э. Клебсом в 1883 г. Позднее, в 1884 г., Ф. Леффлер выделил чистую культуру коринебактерий дифтерии.

Тинкториальные и морфологические свойства. *C. diphtheriae* прямые или слегка изогнутые тонкие грамположительные неподвижные полиморфные палочки с заостренными или булавовидными концами размером 0,3-0,8x1,5-8,0 мкм. Спор и капсул не образуют. Они утолщены на концах за счет наличия зерен волютина (зерен Бабеша-Эрнста), что придает им вид булавы или булавки. Зерна волютина воспринимают анилиновые красители более интенсивно, чем цитоплазма клетки. Вследствие метакромазии они приобретают необычный цвет. Зерна волютина выявляют при окраске препаратов по Леффлеру метиленовым синим, а также при окраске по Нейссеру. При люминесцентной микроскопии они окрашиваются корифосфином в оранжево-красный цвет, в то время как тела бактерий окрашиваются в желто-зеленый цвет. При окраске по Граму зерна волютина не выявляются. Дифтерийная палочка не обладает кислотоустойчивостью. Она имеет микрокапсулу с входящим в ее состав корд-фактором. В состав клеточной стенки входит большое количество липидов, в том числе некислотоустойчивые коринеформные миколовые кислоты.

Для *C. diphtheriae* характерен полиморфизм размеров и формы. В мазках возбудители дифтерии располагаются под углом, напоминая латинские буквы L, X, V, Y или растопыренные пальцы рук. Эта особенность, связанная со способом деления клетки, отличает возбудителей дифтерии от других коринебактерий, которые в микропрепаратах чаще располагаются в виде частокола из нескольких параллельно лежащих клеток, зерен волютина не имеют или содержат их в большом количестве.

Культуральные свойства. Возбудитель дифтерии относится к факультативным анаэробам, в отличие от коринеформных бактерий, являющихся облигатными аэробами, культивируется при 37 °С. Требователен к условиям культивирования. В отличие от коринеформных бактерий, *C. diphtheriae* на простых питательных средах не растет. Для первичного посева материала используют дифференциально-диагностические среды, содержащие гемолизированную кровь (барана, лошади и др.) и 0,03-0,04% теллурита калия или натрия, которые подавляют рост сопутствующей микрофлоры (среду Клауберга), на которых *C. diphtheriae* образуют колонии черного или черно-серого цвета в течение 24-48 ч. В качестве

элективных сред для накопления чистой культуры используют агар с добавлением 10% нормальной лошадиной сыворотки (элективная среда Р_у) или свернутую кровяную сыворотку с добавлением сахарного бульона (элективная среда Р_у-Леффлера). 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.

Биохимические свойства. Возбудитель дифтерии обладает высокой ферментативной активностью. Все штаммы *C. diphtheriae* ферментируют глюкозу и мальтозу с образованием кислоты и не разлагают сахарозу, не продуцируют уреазу и не образуют индол.

Отсутствие способности ферментировать сахарозу и разлагать мочевины (отрицательная проба Закса, цвет бульона с мочевиной и феноловым красным не изменяется) является важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим *C. diphtheriae* от сходных микроорганизмов.

Другим важным дифференциально-диагностическим признаком является способность *C. diphtheriae* продуцировать фермент цистиназу (цистинсульфатгидразу), 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).

Вид *C. diphtheriae* по культурально-биохимическим свойствам можно подразделить на 4 биовара: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *belfanti*, что важно с эпидемиологической точки зрения. В связи с тем что наиболее стабильным дифференцирующим признаком является тест на крахмал, по этому показателю в практических лабораториях все возбудители дифтерии делятся на два биовара: *gravis* (тяжелый) и *mitis* (облегченный). Все штаммы, не ферментирующие крахмал, относятся к биовару *mitis*, а ферментирующие крахмал к биовару *gravis*.

На дифференциально-диагностических кровяных теллуритовых средах бактерии биовара *gravis* образуют сухие, матовые, размером 2-3 мм (крупные) плоские серовато-черные колонии, приподнятые в центре. Периферия колоний светлая с радиальной исчерченностью и изрезанным, волнистым краем (R-форма колоний). Такие колонии напоминают цветок маргаритку. На жидкой среде данные микроорганизмы образуют пленку на поверхности, а также крошковидный или крупнозернистый осадок. Жидкость остается прозрачной.

Бактерии биовара *mitis* образуют мелкие (1-2 мм) гладкие блестящие черные полупрозрачные колонии с ровными краями (S-формы колоний), окруженные зоной гемолиза. На жидкой среде они дают равномерное помутнение и порошкообразный осадок. Вид *C. diphtheriae* подразделяется также на серовары, фаговары и корициновары, что не нашло широкого применения для их эпидемиологического маркирования. Наиболее перспективным является генотипирование, что используется эпидемиологами для выявления эпидемических штаммов и связи между инфицированными людьми. Факторы патогенности. Основными факторами патогенности возбудителей дифтерии являются поверхностные структуры липидной и белковой природы, к которым относятся 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. *C. diphtheriae* образуют ферменты агрессии и инвазии: нейраминидазу и N-ацетилнейраминатлиазу, гиалуронидазу, а также гемолизин и дермонекротоксин. Нейраминидаза и N-ацетилнейраминатлиаза действуют на эстафетной основе. Нейраминидаза является фактором распространения, способствуя отщеплению от поверхностных рецепторов клеток сиаловых кислот. Это модифицирует клеточную поверхность, подготавливая ее рецепторы для прикрепления дифтерийного токсина. Лиаза расщепляет N-ацетилнейраминовую кислоту на пируват, который стимулирует рост *C. diphtheriae*, и N-ацетилманнозамин. Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани. Одним из последствий ее действия являются повышение проницаемости кровеносных сосудов и выход плазмы за их пределы, что ведет к отеку окружающих тканей. Дермонекротоксин вызывает некроз клеток в месте локализации возбудителя. Вышедший за пределы сосудов фибриноген плазмы, контактируя с тромбокиназой некротизированных клеток макроорганизма, превращается в фибрин, что и является сущностью дифтеритического воспаления. Находясь внутри дифтеритической пленки, *C. diphtheriae* находят отличную защиту от действия эффекторов иммунной системы макроорганизма. Размножаясь, они образуют в большом количестве основной фактор патогенности — дифтерийный гистотоксин. Дифтерийный гистотоксин синтезируется в виде единой полипептидной цепи (протоксина), который активируется под действием протеолитических ферментов, что ведет к образованию А-В-фрагментов токсина. Фрагмент В

отвечает за специфическое взаимодействие с ганглиозидными рецепторами клетки и участвует в образовании транспортного канала для фрагмента А. Активированный фрагмент А отвечает за токсичность. Внутри пораженных клеток фрагмент А обладает ферментативной АДФ рибозилтрансферазной активностью. Его мишень — фактор элонгации EF-2 (трансфераза 2), необходимый для построения пептидных цепей на рибосомах эукариотической клетки. Блокада фермента ведет к нарушению синтеза белка на стадии элонгации и гибели клеток в результате некроза. Дифтерийный гистотоксин обладает специфичностью действия, поражая клетки сердечно-сосудистой, нервной систем, почек и надпочечников. Способность к продукции дифтерийного гистотоксина детерминирована /tox-геном, локализованным в ДНК лизогенного фага. Заболевание вызывают только токсигенные штаммы *C. diphtheriae*. Нетоксигенные штаммы не вызывают дифтерии, хотя способны длительно персистировать в респираторном тракте человека. Из лабораторных животных к дифтерийному гистотоксину чувствительны морские свинки, кролики, обезьяны. Определение токсигенности *C. diphtheriae* проводят также на куриных эмбрионах и культурах клеток.

Устойчивость в окружающей среде. Благодаря наличию липидов *C. 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 мес и не сопровождается утратой или снижением вирулентности. Данные микроорганизмы размножаются в молоке. Это имеет эпидемиологическое значение. К числу неблагоприятных факторов, действующих на *C. diphtheriae*, относятся прямые солнечные лучи, высокая температура и химические агенты. При кипячении *C. diphtheriae* погибают в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода — через 3 мин, в 5% карболовой кислоте и 50—60% спирте — через 1 мин.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления заболевания. Дифтерия — это антропонозное заболевание. Источником инфекции являются больные и носители токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Не исключены контактно-бытовой и алиментарный пути передачи инфекции. Наиболее восприимчивы к данному заболеванию дети ясельного и школьного возраста. Среди взрослых к профессиональной группе повышенного риска относятся работники

общественного питания и торговли, школ, детских дошкольных и медицинских учреждений.

Патогенез и клинические проявления заболевания. Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки ротоглотки (нёбные миндалины и окружающие их ткани), носа, гортани, трахеи, а также слизистые оболочки глаз и половых органов, поврежденные кожные покровы, раневая или ожоговая поверхность, опрелости, незаживающая 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. Дифтерия относится к токсинемическим инфекциям, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а основные клинические проявления заболевания связаны с действием белкового бактериального токсина. Начальным этапом инфекционного процесса являются адгезия микроба в месте входных ворот инфекции за счет поверхностных структур бактериальной клетки (корд-фактор и миколовые кислоты) и их колонизация. Размножаясь в месте входных ворот инфекции, *S. 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, выходом фибриногена из сосудистого русла в окружающие ткани и превращением его в фибрин под действием тромбина, 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 дифтеритическим или крупозным. Дифтеритическое воспаление возникает на слизистых оболочках с многослойным плоским эпителием, все клетки которого прочно связаны как между собой, так и с подлежащей соединительнотканной основой. Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и не снимается тампоном при осмотре. При попытке снять ее слизистая оболочка кровоточит. При дифтерии ротоглотки, помимо изменения нёбных миндалин, отмечаются отек окружающих мягких тканей и увеличение

региональных лимфатических узлов. Патологический процесс может распространяться как в вышележащие отделы, поражая слизистую оболочку носа и среднего уха, так и в нижележащие отделы. Крупозное воспаление возникает при локализации патологического процесса в нижних дыхательных путях, 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, токсические формы дифтерии при таких поражениях не возникают. 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 шотландского croak — карканье) крупозное воспаление последовательно захватывает трахею и бронхиальное дерево до его мельчайших разветвлений, что ведет к развитию асфиксии. Локализация процесса при дифтерии определяется входными воротами инфекции. Возможны возникновение дифтерии носа, гортани, трахеи, глаз, уха, половых органов у девочек, дифтерии кожи и ран. При одновременном поражении двух органов и более диагностируется комбинированная форма дифтерии. Наиболее тяжело протекает гипертоксическая форма дифтерии, которая может привести к смерти в течение первых суток. В благоприятных случаях заболевание заканчивается полным выздоровлением. **Иммунитет.** После перенесенного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет. В отличие от него, антибактериальный иммунитет при дифтерии ненапряженный и серовароспецифичный. Наличие антитоксического иммунитета не препятствует формированию носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Микробиологическая диагностика. Основным является бактериологический метод. При наличии клинических симптомов заболевания выделение токсигенных штаммов *C. diphtheriae* является абсолютным подтверждением диагноза дифтерии, а при их отсутствии свидетельствует о бактерионосительстве. Бактериологическому исследованию в обязательном порядке подвергаются все пильные с острыми воспалительными явлениями в носоглотке, а также больные с подозрением на дифтерию. Материалом для исследования служат слизь и пленки из очагов воспаления, а также секрет из очагов патологического процесса. Сбор материала необходимо проводить в течение 3—4 ч (не позже 12 ч) с момента обращения больного. Для

взятия материала используют сухие ватные тампоны, если посев будет проведен не позднее 2—3 ч после сбора материала. При транспортировке на дальние расстояния можно использовать тампоны, предварительно смоченные 5% раствором глицерина. При исследовании на дифтерию во всех случаях, в том числе и при экстрафарингеальной локализации, материал для исследования берут отдельными тампонами одновременно из зева и носа, а при необходимости и из других мест локализации воспаления. Посев делают отдельно на поверхность одной из рекомендованных инструкцией сред. Бактериологическая лаборатория через 48 ч выдает ответ об отсутствии в анализах *C. diphtheriae* или при наличии положительных результатов исследования на токсигенность (не более 6 колоний) и пробы на цистиназу выдает ответ о выделении токсигенных штаммов *C. Diphtheriae*. Для оценки антитоксического иммунитета у отдельных лиц или всего коллектива, дифференциации заболевания дифтерией от других заболеваний применяют серологические методы диагностики. Для этого применяют РНГА (РПГА) с антигенным эритроцитарным диагностикумом и ИФА. Защитный титр антител в РНГА равен 1:40. РНГА применяют также для обнаружения антибактериальных антител в острый период заболевания, на содержание которых не влияет применение антитоксической сыворотки в лечебных целях. Для ускоренного обнаружения дифтерийного токсина как в бактериальных культурах, так и в биологических жидкостях (сыворотка крови) применяют РНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом и ИФА.

Из молекулярно-генетических методов исследования применяют ПЦР, что позволяет определять *tox*-ген в минимально короткие сроки (4—5 ч). Для установления источников и путей распространения дифтерийной инфекции, слежения за структурой популяции возбудителя и прогнозирования эпидемиологического процесса используют риботипирование.

Лечение и профилактика дифтерии. Дифтерия — это токсинемическая инфекция. Поэтому в целях нейтрализации дифтерийного гистотоксина применяют специфическую противодифтерийную лошадиную сыворотку. Специфическое лечение противодифтерийной сывороткой начинают немедленно при клиническом подозрении на дифтерию, так как антитела не нейтрализуют токсин, проникший в ткани. Для предотвращения возможных аллергических реакций перед введением сыворотки обязательно ставят кожную пробу с лошадиной сывороткой в разведении 1:100 для определения чувствительности больного к

белкам сыворотки лошади. Введение сыворотки после 3-го дня болезни считается поздним. Помимо лошадиной сыворотки, для лечения применяют иммуноглобулин человека противодифтерийный для внутривенного введения. Разработана лечебная противодифтерийная вакцина «Кодивак». Она представляет собой дезинтеграт дифтерийных палочек.

Одновременно с введением антитоксической противодифтерийной сыворотки больным необходимо назначать этиотропную антибиотикотерапию. При лечении бактерионосителей необходимо проводить стимуляцию антибактериального иммунитета.

Для специфической профилактики дифтерии применяют дифтерийный анатоксин, который входит в состав ассоциированных вакцин: адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС-вакцина), адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина (АДС-анатоксин), адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин и его французский аналог Имовакс Д. Т. Адюльт), адсорбированного дифтерийного анатоксина с уменьшенным содержанием антигена (АД-М-анатоксин) и др.

Базисный иммунитет создается у детей согласно календарю прививок полноценными в антигенном отношении препаратами (АКДС, АДС, тетракок и др.). Для ревакцинации детей старше 6 лет, подростков и взрослых применяют препараты с уменьшенным содержанием антигена: АДС-М-анатоксин или его французский аналог Имовакс Д. Т. Адюльт, а также трехкомпонентный препарат Бубо-М, состоящий из АДС-М-анатоксина и HbsAg. Уменьшение количества дифтерийного анатоксина обусловлено предупреждением развития побочных реакций, которые могут иногда появляться при повторном введении препаратов.

Дифтерия относится к контролируемым инфекциям, но только 95% охват населения прививками гарантирует эффективность вакцинации. Если у привитых лиц и возникает заболевание, то, как правило, оно протекает легко. В любом очаге дифтерии необходимо проводить экстренный контроль состояния иммунитета, и выявленные восприимчивые к этой инфекции лица должны быть незамедлительно вакцинированы (защитный титр в РНГА 1:40 и выше).

Коринеформные бактерии

Некоторые виды коринебактерий — непатогенные в норме обитатели кожи человека или патогенные для животных, тоже могут

вызвать заболевания у людей, но преимущественно у лиц с нарушениями иммунитета. Такие микроорганизмы называют коринеформными бактериями или дифтероидами.

C. pseudodiphthericum (*C. hoffmani*) — является постоянным нормальным обитателем зева и носа человека; образует прямые короткие клетки, часто без зерен волютина, располагающиеся в виде «частокола»; биохимически инертны, но обладают уреазой. *C. pseudodiphthericum* редко выделяют от больных из мокроты при трахеобронхитах и из легочных абсцессов.

C. ulcerans является патогеном крупного рогатого скота, продуцирует токсин и вызывает маститы у коров, но в редких случаях является причиной дифтериеподобных заболеваний у человека. По своим морфологическим свойствам представляет собой овоидные клетки, беспорядочно расположенные в мазках. Биохимически близок с *C. diphtheriae gravis*.

C. xerosis относится к сапрофитным микроорганизмам человека, населяет слизистые оболочки верхних дыхательных путей и связанных с ними полостей. Выделяется при конъюнктивитах и гнойно-септических поражениях.

C. pseudotuberculosis — поражает людей в редких случаях, в основном при соприкосновении с овцами и козами, вызывая септические лимфадениты.

C. jeikeium — входит в состав нормальной флоры кожи, паховой и подмышечной области, но считается и возбудителем гнойно-септических заболеваний, эндокардитов, пневмоний, менингита у больных с иммунодефицитными состояниями.

Палочки грамотрицательные аэробные

Бордетеллы (род *Bordetella*)

Бордетеллы — мелкие грамотрицательные бактерии, которые обитают в респираторном тракте человека и некоторых видах животных. *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis* вызывают коклюш и паракоклюш у человека.

Возбудитель коклюша был открыт бельгийским бактериологом Ж. Борде и французским ученым О. Жангу в 1906 г., и его называли палочкой Борде—Жангу. Современное название род *Bordetella* получил в честь Ж. Борде, впервые описавшего этот вид бактерий.

Возбудители коклюша и паракоклюша

Таксономическое положение. Возбудители коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклюша *Bordetella parapertussis* относятся к роду *Bordetella* семейству *Alcaligenaceae* классу *Alphaproteobacteria*.

Морфология и тинкториальные свойства. *B. pertussis* — очень мелкие короткие грам отри нателные палочки или коккобактерии, размером 0,2—0,3x0,5—1,0 мкм. *B. parapertussis* немного крупнее — 0,3—0,5x0,6—2,0 мкм. Бордетеллы неподвижны, спор не образуют, могут иметь капсулу или микрокапсулу.

Культуральные свойства. Все бордетеллы — строгие аэробы. *B. pertussis* особенно требовательны к условиям культивирования: для их выделения используют сложные питательные среды, содержащие пролин, метионин, никотиновую кислоту, глютамин и цистеин. В процессе жизнедеятельности бордетеллы выделяют ненасыщенные жирные кислоты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их собственный рост, поэтому в сложные питательные среды для их культивирования добавляют сорбенты (активированный уголь, кровь, альбумин). Обычно для выделения бордетелл применяют казеиново-угольный агар (КУА) или среду Борде—Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением 25—30% дефибрированной крови человека и пенициллина). Посевы инкубируют при 35—37 °С в течение 3—7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном пластиковом пакете).

На среде Борде—Жангу *B. pertussis* образуют мелкие (диаметром около 1 мм) выпуклые сферические колонии серого цвета с серебристым оттенком, которые напоминают капли ртути или жемчужины, вокруг колоний вирулентных штаммов можно обнаружить небольшую зону гемолиза. Колонии *B. parapertussis* немного крупнее (диаметром 1,5—2 мм), и вокруг них наблюдается потемнение среды. При изучении колоний бордетелл с помощью стереомикроскопа виден так называемый «хвост кометы», представляющий собой конусообразную тень колонии на поверхности питательной среды.

Для бордетелл характерна R-S-трансформация. Свежие изоляты бордетелл, т.е. чистая культура бактерий, выделенная от больного, представляет собой вирулентную S-форму (I фаза), продуцирующую токсины. В процессе культивирования бордетелл на питательных средах они проходят ряд промежуточных стадий (фазы II и III) и превращаются в авирулентную R-форму (IV фаза), которая не образует факторов патогенности, типичных для возбудителя коклюша.

Биохимическая активность бордетелл очень низкая. Они расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газа, имеют пероксидазу, цитохромоксидазу, каталазу и некоторые другие ферменты. *B. paraptussis* имеет также уреазу и тирозиназу.

Антигенная структура бордетелл довольно сложная. Они имеют 14 агглютиногенов, являющихся поверхностными термолабильными капсульными К-антигенами, которые принято называть факторами. Фактор 7 является общим для всех бордетелл, т.е. родоспецифическим антигеном. Фактор 1 — видоспецифический антиген *B. pertussis*, агглютиноген 14 видоспецифичен для *B. paraptussis*, а фактор 12 является основным у *B. bronchiseptica*. Обнаружение агглютиногенов бордетелл имеет значение при диагностике коклюша и паракоклюша, так как позволяет проводить идентификацию этих бактерий по антигенным свойствам с помощью агглютинирующих К-сывороток. Авирулентные R-формы бордетелл утрачивают капсулу и не агглютинируются К-сыворотками.

Бактерии рода *Bordetella* также имеют соматический термостабильный родоспецифический О-антиген, обнаруживаемый у вирулентных S-форм бордетелл всех видов.

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает большим набором факторов патогенности, которые участвуют в развитии коклюша.

Фимбрии (пили), *филаментозный гемагглютинин* (ФГА), пертактин (белок наружной мембраны клеточной стенки) и *капсульные агглютиногены* участвуют в процессе адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (bronхов, трахеи). Ведущая роль в процессе адгезии бордетелл принадлежит филаментозному гемагглютину; он же участвует в индукции синтеза факторов гуморального иммунитета — секреторных иммуноглобулинов IgA и IgG. *Пертактин* — белок наружной мембраны бордетелл, участвует в процессах адгезии и инвазии этих микробов и индуцирует иммунный ответ.

Среди токсичных субстанций, продуцируемых бордетеллами, выделяют коклюшный токсин (синонимы пертуссис-токсин, пертуссин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсibiliзирующий фактор), трахеальный цитотоксин, дерматонекротический токсин (синоним термолабильный токсин), термостабильный эндотоксин.

Коклюшный токсин представляет собой фермент, который относится к АДФ-рибозилтрансферазам. Он состоит из двух основных субъединиц: А-протомера, обуславливающего токсичность, и В-

олигомера, способствующего прикреплению коклюшного токсина к клеткам-мишеням. Коклюшный токсин индуцирует в организме сенсбилизацию к гистамину и серотонину, лейкоцитоз, гиперсекрецию инсулина, ГЗТ, повышает проницаемость сосудов. К коклюшному токсину в организме вырабатывается специфический защитный антитоксический иммунитет.

Трахеальный цитотоксин играет важную роль в возникновении местных поражений дыхательного тракта при коклюше, повреждая эпителиоциты. С воздействием этого фактора связывают развитие приступообразного конвульсивного кашля.

Дерматонекротический термолабильный токсин вызывает воспаление и некроз эпителия дыхательного тракта, обуславливает спазм периферических кровеносных сосудов, геморрагии. Описано неблагоприятное воздействие этого токсина на печень, селезенку и лимфатические узлы. Инактивируется при нагревании.

Термостабильный эндотоксин — липополисахарид клеточной стенки бордетелл, который обладает пирогенным, адьювантным свойством, активирует комплемент, индуцирует выработку цитокинов, ФНО.

Внеклеточная аденилатциклаза подавляет хемотаксис и функциональную активность фагоцитов.

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

Эпидемиология. Коклюш и паракоклюш — антропонозные инфекции: источником возбудителя является больной человек (особенно в катаральном периоде заболевания). Возбудитель проникает в организм через дыхательные пути при кашле, разговоре, чиханье (респираторный механизм заражения, путь передачи инфекции воздушно-капельный). Коклюш встречается повсеместно, заболевание очень контагиозно. Чаще болеют дети дошкольного возраста. Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни, у которых из-за развития осложнений заболевание может закончиться летально.

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

Патогенез. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей. После прикрепления к поверхности

эпителия бронхов и трахеи возбудители коклюша и паракоклюша размножаются, выделяют токсины и ферменты агрессии. В результате воздействия факторов вирулентности микробов развиваются воспаление и отек слизистой оболочки, может развиваться некроз отдельных участков эпителия, из-за чего оголяется подслизистый слой. Вследствие постоянного раздражения рецепторов дыхательных путей у больного возникает сухой приступообразный кашель. Позднее в дыхательном центре формируется очаг возбуждения и приступы кашля могут быть вызваны даже неспецифическими раздражителями (по типу безусловного рефлекса). В кровь бактерии не поступают.

Факторы вирулентности возбудителей, вызывающие подавление иммунного ответа, приводят к развитию вторичного иммунодефицита. Вследствие этого присоединяется вторичная инфекция бактериальной или вирусной этиологии.

Клиническая картина. Парадокс заболевания заключается в том, что характерные симптомы коклюша появляются тогда, когда возбудитель уже практически не выделяется из организма.

Инкубационный период при коклюше составляет 7—14 дней, после чего начинается катаральный период, который характеризуется насморком и легким сухим кашлем. 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, проявляясь рядом быстро следующих друг за другом выдыхательных толчков, которые сменяются свистящим вдохом-репризой. Приступообразный спазматический кашель сопровождается тяжелой гипоксией с цианозом лица, судорожным синдромом и заканчивается отделением вязкой прозрачной мокроты и нередко рвотой. Частые продолжительные приступы сухого кашля могут приводить к перевозбуждению дыхательного центра, развитию апноэ и энцефалопатии вследствие гипоксии. Болезнь протекает длительно — от 2 до 5 мес.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный антибактериальный и антитоксический иммунитет, сохраняющийся в течение всей жизни. Повторные случаи заболевания встречаются редко и протекают легко. Большое значение имеют антитела (IgA), препятствующие прикреплению возбудителя к реснитчатому эпителию верхних дыхательных путей.

Иммунитет после болезни видоспецифический, поэтому антитела к *B. pertussis* не защищают от заболеваний, вызванных *B. parapertussis* или *B. bronchiseptica*.

Микробиологическая диагностика. Основным методом лабораторной диагностики является бактериологическое исследование, которое необходимо проводить в возможно более ранние сроки. Его проводят в течение 5—7 дней, делая посев на плотные питательные среды, описанные выше.

Материал для исследования — слизь с задней стенки глотки — отбирают методом «кашлевых пластинок», при котором посев делают во время приступа кашля непосредственно на чашку Петри с питательной средой, держа ее перед лицом пациента. Заднеглоточными тампонами исследуемый материал берут редко, так как возбудитель коклюша быстро погибает на ватном тампоне при высушивании (хлопок подавляет рост бордетелл). Для идентификации возбудителя применяют реакцию агглютинации на стекле с К-сыворотками.

Для ускоренной диагностики применяют прямую РИФ со специфической флюоресцентной сывороткой и материалом из зева больного, а также ИФА и ПЦР

Для серологической диагностики используют развернутую РА, РПГА, РСК или непрямую РИФ с парными сыворотками. Диагностически значимым является четырехкратное нарастание титра антител.

Лечение. *B. pertussis* чувствительна ко многим антимикробным препаратам, кроме пенициллина. Для лечения коклюша у детей в возрасте до 1 года и при тяжелом течении применяют антибиотики (эритромицин, ампициллин), назначение которых в катаральном периоде заболевания способствует элиминации микроба. Лечение антибиотиками после начала пароксизмальной стадии заболевания редко ускоряет выздоровление. Для лечения тяжелых и осложненных форм коклюша также показан нормальный человеческий иммуноглобулин.

Кислородные ингаляции, антигистаминные или седативные препараты, а также прогулки на свежем воздухе, проветривание помещений — все эти мероприятия снижают частоту приступов кашля у заболевших.

Профилактика. В основе профилактики коклюша в России в настоящее время лежит активная иммунизация детей вакциной АКДС, в состав которой входят убитые формалином или мертиолатом *B. pertussis* фазы 1 (цельные микробные клетки) в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Вакцинацию проводят в соответствии с календарным планом профилактических прививок.

Однако реактогенность вакцины АКДС явилась причиной поиска новых вакцин для профилактики коклюша. В настоящее время разработаны и применяются бесклеточные (ацеллюлярные вакцины), содержащие очищенные антигены возбудителя коклюша (ФГА, пертактин, агглютиногены, пертуссис-анатоксин) в различных комбинациях. Эти вакцины обладают протективными свойствами, но утратили реактогенность. Кроме того, имеются вакцины III поколения, полученные генно-инженерным путем.

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

Bordetella bronchiseptica. Bordetella avium

B. bronchiseptica и *B. avium* представляют собой мелкие граммотрицательные палочки, имеющие жгутики, которые являются паразитами млекопитающих и птиц. Они локализуются и размножаются среди ресничек эпителия дыхательного тракта. *B. bronchiseptica* крайне редко вызывает у людей заболевание, напоминающее паракоклюш. Она может обнаруживаться в носоглотке людей со сниженным иммунитетом, а также людей, содержащих домашних животных (кроликов, собак и др.). Возможно бессимптомное носительство у человека. Патогенность *B. avium* для человека пока не доказана.

Гемофильные бактерии (род *Haemophilus*)

Таксономическое положение. Бактерии рода *Haemophilus* относятся к семейству Pasteurellaceae.

В названии рода *Haemophilus* (от греч. *haima* — кровь, *philos* — любить) отражена зависимость этих бактерий от крови или ее производных при росте на искусственных питательных средах. Среди представителей рода описано около 20 видов бактерий. Гемофильные бактерии — это мелкие граммотрицательные палочки, которые

культивируют на обогащенных питательных средах, содержащих кровь или ее компоненты в качестве факторов роста (см. ниже). Многие микроорганизмы этого рода в норме обитают на слизистых оболочках дыхательных путей человека. Наиболее важная роль в патологии человека принадлежит бактериям вида *Haemophilus influenzae*, преимущественно типа B. Они вызывают инфекции с респираторным механизмом заражения (менингиты, синуситы, бронхиты и др.), преимущественно у детей. Кроме того, патогенным для человека является возбудитель мягкого шанкра *H. ducreyi*.

Haemophilus influenzae

Гемофильные палочки были впервые выделены русским бактериологом М.И. Афанасьевым в 1891 г. и позднее, в 1892 г., немецким бактериологом Р. Пфейффером от больных, умерших от гриппа. Бактерии *H. influenzae* долгое время считали возбудителем гриппа и называли палочкой инфлюэнцы (от англ. *influenzae* — грипп). Традиционно также и другое название — «палочка Пфейффера».

Морфология и тинкториальные свойства. Гемофильные бактерии — мелкие грамотрицательные сферические, овоидные или палочковидные бактерии, которые располагаются парами в виде коротких цепочек или нитей. Они неподвижны, спор не образуют, имеют пили. Наличие капсулы является непостоянным признаком, и ее обнаружение может служить маркером вирулентности штамма (см. далее).

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, но лучше растут в аэробных условиях. Гемофилы не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и/или НАД (НАДФ), являющийся кофактором окислительно-восстановительных ферментов, поэтому они нуждаются в факторах роста, присутствующих в крови: X-факторе (протопорфирин IX в составе гематина или гемина), а также V-факторе (НАД или НАДФ).

Для культивирования гемофильной палочки применяют шоколадный агар — питательную среду коричневого цвета, которую получают путем прогревания кровяного агара при 80 °С в течение 15 мин. Оптимальная температура роста бактерий 35—37 °С. Колонии появляются через 36—48 ч. Для *H. influenzae* характерна R-, S-диссоциация, т.е. способность к образованию R- и S-форм колоний. Слизистые, более крупные (диаметр 3—4 мм) радужные S-формы колоний характерны для капсульных вирулентных штаммов. Слабо вирулентные бескапсульные варианты гемофильной палочки

образуют R-колонии — более мелкие (около 1 мм), мелкозернистые, с неровными краями.

Характерной особенностью гемофильных бактерий является «феномен кормушки» или «феномен сателлита»: они могут расти на кровяном агаре вокруг колоний стафилококков или других бактерий, вызывающих гемолиз или продуцирующих НАД. Гемофильные бактерии гемолитической активностью не обладают.

Биохимическая активность. Идентификация гемофильных палочек основана на их потребности в факторах роста (табл. 16.4 и 16.5) и некоторых биохимических тестах.

Таблица 16.4. Характеристика потребности бактерий рода *Haemophilus* в факторах роста

Вид	(Потребность в факторах роста) X-фактор	(Потребность в факторах роста) V-фактор	Способность к гемолизу
<i>H. influenzae</i> (в том числе биовар <i>aegyptius</i>)	+	+	-
<i>H. parainfluenzae</i>	-	+	-
<i>H. ducreyi</i>	+	-	-
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+
<i>H. parahaemolyticus</i>	-	+	+
<i>H. aphrophilus</i>	-	-	-

Примечание. + — наличие признака; мин; V-фактор — НАД (НАДО).

Таблица 16.5. Дифференциация биоваров *H. influenzae*

Признак	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	<i>Aegyptius</i>
Образование индола	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Уреазная активность	+	+	+	+	-	-	-	-	+
Орнитиндекарбоксилаза	+	-	-	+	+	+	-	-	-
D-ксилоза	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Гемофильные бактерии ферментируют глюкозу до кислоты, восстанавливают нитрат до нитрита. *H. influenzae* подразделяют на 8 биоваров (I—VIII) в зависимости от их способности продуцировать индол, уреазу, орнитиндекарбоксилазу. Кроме того, вид *H. influenzae*

включает биовар aegyptius (см. табл. 16.4 и 16.5). Каталазная и оксидазная активность различны у разных видов гемофильных бактерий.

Антигенные свойства. *H. influenzae* обладают соматическим O-антигеном и капсульным полисахаридным K-антигеном, в зависимости от особенностей строения которого *H. influenzae* делят на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f). Капсульный антиген наиболее важного в патологии человека серотипа b гемофильной палочки представляет собой полимер рибозы и рибитола — полирибозори-битолфосфат (PRP).

Капсульные варианты гемофильных бактерий могут быть идентифицированы с помощью теста набухания капсулы или РИФ со специфическими сыворотками. Большинство вариантов *H. influenzae*, представителей нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта, являются бескапсульными формами, которые принято называть нетипируемыми.

Факторы вирулентности. Ведущим фактором вирулентности *H. influenzae* является капсула, которая защищает бактерии от фагоцитоза. Штаммы, имеющие капсулу {преимущественно серотипа b), вызывают наиболее тяжело протекающие инфекции.

Гемофильные палочки могут также продуцировать IgA-протеазу, инактивирующую секреторные антитела. IgA-протеаза и пили (фимбрии) возбудителя играют ведущую роль в прикреплении микроорганизмов к эпителию респираторного тракта и его колонизации.

ЛПС наружной мембраны *H. influenzae* 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. Гемофильные бактерии довольно чувствительны к нагреванию и обычным дезинфицирующим средствам. *H. influenzae* может продуцировать β -лактамазу, придающую ей устойчивость к некоторым β -лактамным антибиотикам.

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

Источник инфекции — больной человек или бактерионоситель. Ведущий механизм заражения гемофильной инфекцией — респираторный, путь передачи воздушно-капельный (при распылении

капель секрета верхних дыхательных путей при кашле, разговоре, чиханье).

Гемофильные палочки вызывают пневмонии, средние отиты (поражение среднего уха), синуситы (воспаление придаточных пазух носа), ларинготрахеиты, бронхиты и другие инфекции дыхательных путей. Наиболее опасны менингиты и септицемии гемофильной этиологии, которым чаще подвержены дети в возрасте от 2 мес до 6 лет. Встречается гемофильная инфекция и у пациентов старшего возраста, в особенности у больных с хронической легочной патологией, сниженным иммунитетом, а также у курильщиков.

Патогенез и клиническая картина. Проникая через верхние дыхательные пути, *H. influenzae* прикрепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его. Затем бактерии проникают в подслизистый слой и с помощью эндотоксина вызывают местные гнойно-воспалительные процессы.

H. influenzae, преимущественно типа *b*, может распространяться в организме гематогенно, вызывая септицемию, септический артрит, эндокардит. После проникновения через гематоэнцефалический барьер капсульные варианты гемофильной палочки вызывают тяжелые гнойные менингиты. Воспалительный экссудат накапливается в спинно-мозговом канале и желудочках мозга и служит хорошей питательной средой для гемофильной палочки, способствуя ее размножению. Нарушение оттока жидкости из субарахноидального пространства приводит к повышению внутричерепного давления, субдуральному отеку, а васкулит и тромбофлебит мягкой мозговой оболочки — к некротическим изменениям мозговой ткани. Гнойный менингит, вызванный *H. influenzae* типа *b*, заканчивается летально в 5% случаев даже при проведении адекватной терапии. Гнойные поражения твердой и мягкой мозговых оболочек могут приводить к тяжелым осложнениям: потере зрения, глухоте, гидроцефалии, слабоумию. *H. influenzae* типа *b* является также возбудителем острого бактериального эпиглоттита (воспаление надгортанника) у детей 2—5 лет, который приводит к нарушению проходимость дыхательных путей и асфиксии.

Иммунитет. В течение первых 3—6 мес жизни дети защищены от инфекции материнскими антителами класса IgG, полученными через плаценту. Поэтому в этом возрасте заболевания редки. ГКР 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,

поэтому они не способны синтезировать необходимое количество антител к этому антигену и пик заболеваемости гемофильной инфекцией (в особенности типа b) приходится на возраст от 6 мес до 2 лет, когда концентрация материнских антител заметно снижается.

Иммунитет после перенесенной гемофильной инфекции мало изучен. Однако известно, что к 5—6 годам в сыворотке крови многих детей (даже невакцинированных и неперенесших) имеются естественно приобретенные протективные антитела к капсульному антигену *H. influenzae* типа b (анти-PRP-антитела). Тем не менее пневмония и артрит, вызванные *H. influenzae*, могут развиваться у взрослых даже при наличии таких антител.

Диагностика. Симптомы гемофильных инфекций обычно определяются локализацией воспалительного процесса, а не этиологическим агентом, поэтому их диагностика базируется главным образом на выделении и идентификации возбудителя.

Материалом для исследования служат мазок из носоглотки, кровь, мокрота или ликвор, гнойное отделяемое (при отитах и синуситах), суставная жидкость (при септических артритах). Бактериоскопический метод применяют при гнойном менингите (изучение мазков из цереброспинальной жидкости, окрашенных по Граму). Для ускоренной диагностики и дифференциации гемофильной палочки от других возбудителей менингита используют тесты для обнаружения b-капсульного антигена *H. influenzae*: встречный иммуноэлектрофорез, прямую РИФ или реакцию латекс-агглютинации с анти-b-антителами. При высокой концентрации возбудителя в исследуемом материале возможна также постановка теста набухания капсулы.

Бактериологический метод исследования применяют для выделения и идентификации возбудителя из исследуемого материала. Для дифференциации *H. influenzae* от других родственных им грамотрицательных палочек определяют их потребность в X- и V-факторах роста, отсутствие гемолиза на кровяном агаре и пр. (см. табл. 16.4 и 16.5).

Лечение проводят с помощью антибиотиков. При отсутствии адекватного лечения летальность от гемофильного менингита и септицемии составляет около 90%, причем смерть может наступить в первые 24 ч от начала заболевания. Поэтому лечение назначают эмпирически до получения результатов антибиотикограммы. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон, цефотаксим).

При синуситах, отитах и других инфекциях дыхательных путей гемофильной этиологии назначают β -лактамы с ингибиторами β -лактамазы (например, амоксициллин с клавулановой кислотой) или бисептол.

Профилактика. Для профилактики гемофильной инфекции типа b разработана субкорпускулярная вакцина, содержащая очищенный капсульный антиген (RPR). Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям детям старше 1,5 лет из-за ее низкой иммуногенности. В России плановая вакцинация против гемофильной инфекции не проводится.

Для повышения эффективности вакцинации против *H. influenzae* типа b предложено использовать конъюгированные вакцины, содержащие RPR-антиген на белке-носителе, например в составе комбинированной вакцины для профилактики менингококкового и гемофильного менингитов. Применение вакцины не защищает от носительства гемофильных палочек.

Haemophilus influenzae* биовар *aegyptius

H. influenzae биовар *aegyptius* (прежнее название *H. aegyptius*) был выделен Р. Кохом в 1883 г. в Египте от больного гнойным конъюнктивитом. За этим видом бактерий также закрепилось другое название — «бацилла Коха—Уикса» или «*H. influenzae* биотип III».

Морфологические, тинкториальные и культуральные свойства гемофильных бактерий биовара *aegyptius* не отличаются от таковых *H. influenzae*. **Биохимические признаки**, применяемые для их дифференциации, приведены в табл. 16.5.

H. influenzae биовар *aegyptius* вызывает гнойный конъюнктивит с высокой контагиозностью, который распространен 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 гемофильные палочки биовара *aegyptius* вызывают пурпурную (красную) бразильскую лихорадку — тяжелое инфекционное заболевание детей, которое характеризуется лихорадкой, пурпурой, шоком и заканчивается гибелью больного. Механизм заражения бразильской лихорадкой респираторный.

С целью постановки **микробиологического диагноза** при конъюнктивите исследуют мазок со слизистой оболочки глаз или

гнойное отделяемое. Для диагностики бразильской лихорадки берут кровь пациента. Применяют бактериоскопический и бактериологический методы исследования. Идентификацию возбудителя проводят по биохимическим свойствам и с помощью реакции агглютинации со специфической сывороткой.

Лечение проводят антибиотиками. При конъюнктивите антибиотики назначают местно в форме мази или глазных капель с тетрациклином, аминогликозидами и сульфаниламидами. **Специфическая профилактика** не разработана.

Haemophilus ducreyi

Возбудитель мягкого шанкра был выделен русским врачом О.В. Петерсоном (1887), а подробно описан итальянским венерологом А. Дюкре (1890), чье имя и закреплено в названии вида.

Возбудитель мягкого шанкра *Haemophilus ducreyi* — типичная гемофильная бактерия (см. табл. 16.4).

Мягкий шанкр (синоним: шанкроид) — это венерическое (сексуально-трансмиссивное) заболевание, симптомы которого напоминают сифилис.

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

Инкубационный период составляет 3—5 дней, однако первые симптомы заболевания (красное пятно в месте проникновения возбудителя) можно наблюдать уже в первые сутки после инфицирования. 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 кровотоки. Заболевание необходимо дифференцировать с сифилисом, простым герпесом и венерической лимфогранулемой.

Иммунитет после перенесенного заболевания не вырабатывается.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении мелких грамтрицательных палочек в отделяемом из язвы, обычно в ассоциации с другими гноеродными микробами. При

бактериологическом исследовании определяют потребность *H. ducreyi* в факторах роста (требует X-фактор, но не нуждается в добавлении V-фактора; см. табл. 16.4). Растет на шоколадном агаре с добавлением ванкомицина (3 мкг/мл) при 33 °С в атмосфере 10% CO₂. На кровяном агаре *H. ducreyi* образуют мелкие сероватые колонии без гемолиза.

В некоторых странах для идентификации возбудителя применяют ПЦР.

Лечение проводят с помощью антибиотиков: **специфическая профилактика** не разработана.

Другие виды бактерии рода *Haemophilus*

H. parainfluenzae напоминает *H. influenzae* и является обычным обитателем респираторного тракта человека. Не нуждается в X-факторе для роста (см. табл. 16.4). Вирулентность значительно ниже, чем у *H. influenzae*, но иногда этот возбудитель выделяется от больных пневмонией, при инфекционном эндокардите и уретрите.

H. haemoglobinophilus нуждается в X-факторе и не требует V-фактора; вызывает заболевание у собак, для человека непатогенна.

H. haemolyticus встречается в норме в носоглотке человека и может вызывать инфекции верхних дыхательных путей у детей.

H. arophilus является представителем нормальной микрофлоры полости рта и респираторного тракта и иногда обнаруживается в материале от больных при инфекционном эндокардите и пневмонии. По своим свойствам напоминает бактерии рода *Actinobacillus*, которые также относятся к семейству Pasteurellaceae. Эти бактерии вызывают заболевание, симптомы которого напоминают актиномикоз.

Гарднереллы (род *Gardnerella*)

***Gardnerella vaginalis* относятся к роду *Gardnerella*.**

Морфология. Мелкие палочки или коккобациллы размером 1—2x0,3—0,6 мкм. В мазках клетки располагаются поодиночке или парами. Молодые 8—12-часовые культуры окрашиваются грамотрицательно, а культуры, выращенные на оптимальной среде, — грамположительны. Капсул, жгутиков и спор не имеют.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, капнофилы. Требовательны к питательным средам, на простых

питательных средах не растут или дают слабый рост на кровяном агаре. Растут на специальных сложных питательных средах с добавлением гемина и НАД при 35—37 °С.

Биохимическая активность. Метаболизм бродильного типа. Расщепляют глюкозу и мальтозу до кислоты. Главный продукт брожения — уксусная кислота, некоторые штаммы способны образовывать янтарную и муравьиную кислоты. Ферментативная активность низкая: каталазу и оксидазу не образуют, разлагают гиппурат, гидролизуют крахмал.

Антигенная структура. Выделяют 7 серогрупп гарднерелл. Общий антиген, представляющий гликопептид, определяют в развернутой РА и ИФА. В РИФ выявлены общие антигены с *Candida albicans*.

Факторы патогенности. Некоторые штаммы гарднерелл продуцируют нейраминидазу, разрушающую гликопротеиды слизистой оболочки влагалища.

Устойчивость в окружающей среде невысокая. Гарднереллы чувствительны к метронидазолу и триметоприму, обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам.

Патогенез. Экологической нишей является влагалище. Гарднереллы совместно с бактериоидами, мобилункасами и другими анаэробами вызывают у женщин бактериальный вагиноз, характеризующийся нарушениями микробиоценоза влагалища. Предрасполагающими факторами служат сахарный диабет, беременность, применение гормональных противозачаточных средств, менопауза, эндокринные нарушения, приводящие к дисбалансу эстрогена и прогестерона в организме. Все это вызывает изменение концентрации сахара на слизистой оболочке влагалища и как следствие уменьшение количества лактобацилл, поддерживающих колонизационную резистентность влагалища, в результате чего pH во влагалище становится выше 4,5, и гарднереллы в ассоциации с анаэробами, такими, как бактериоиды, пептострептококки и мобилункусы, размножаются, вызывая развитие бактериального вагиноза. Ни один из этих микробов в отдельности вагиноза не вызывает.

Клиническая картина характеризуется образованием пенистых влагалищных выделений белого или серого цвета с резким неприятным рыбным запахом, обусловленным образованием аномальных аминов. Признаки воспаления отсутствуют. У мужчин

обычно развиваются баланит, неспецифический уретрит или воспалительные процессы полового члена. Бактериальный вагиноз может приводить к тяжелым последствиям, таким, как преждевременные роды, снижение массы тела новорожденных, преждевременный разрыв оболочек, воспалительные заболевания органов малого таза, патологические маточные кровотечения. До 1/3 женщин, предъявляющих различные жалобы на неприятные ощущения в области влагалища, страдают бактериальным вагинозом. При присоединении воспалительного компонента и появлении в отделяемом влагалища нейтрофилов развивается вагинозовагинит.

Иммунитет после перенесенного заболевания не формируется.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мазки из влагалища и шейки матки. Для диагностики используют бактериоскопический и бактериологический методы. Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению ключевых клеток, т.е. клеток эпителия влагалища, покрытых большим количеством грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Ключевые клетки покрыты огромным количеством тонких палочек или коккобактерий, что придает поверхности клетки зернистый вид и неясность очертаний. Лактобациллы в окрашенных по Граму мазках почти или полностью замещаются профузно растущей бактериальной флорой, состоящей из анаэробных бактерий.

Кроме того, используют следующие клинические признаки: выделения из влагалища имеют рН выше 4,5; повышение количества резко водянистых гомогенных выделений из влагалища, отсутствие лейкоцитоза влагалищных выделений; появление резкого запаха при добавлении к выделениям 10% раствора КОН.

Бактериологическое исследование проводят редко.

Лечение направлено на восстановление нормальной микрофлоры влагалища, для этого используют антибиотики, действующие на неспорообразующие анаэробы (метронидазол), и вагинальные пробиотики на основе лактобактерий.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует.

Легионеллы (род *Legionella*)

Легионеллы входят в класс γ - Proteobacteria, порядок Legionellales, семейство Legionellaceae, в который входит только один род Legionella. В настоящее время известно более 50 видов

легионелл, в патологии человека пока показана роль 22 видов. 95% случаев заболеваний связано с видом *L. pneumophila*, который является типовым. Его название связано с первыми жертвами вызванного им заболевания среди участников конгресса «Американский легион», проходившего в Филадельфии летом 1976 г. В 1977 г. возбудитель был выделен из легких погибших Д. Мак-Дейдом и С. Шапардом. Среди других видов легионелл заболевание у человека чаще связано с *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae*.

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 0,5—0,7x2—5 мкм, встречаются и нитевидные формы до 20 мкм в длину. Спор и капсул не образуют, подвижны.

Культуральные свойства. Аэробы. Размножаются только на сложных питательных средах (буфер но-угольный дрожжевой агар) с обязательным добавлением цистеина, пирофосфата железа и кетоглутаровой кислоты в связи с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при 35 °С в атмосфере 2,5—3% CO₂ в течение 3—6 сут. Выросшие на питательной среде колонии имеют выросший центр с образованием коричневого пигмента, за исключением вида *L. micdadei*. Могут быть культивированы в желточном мешке куриного эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.

Биохимические свойства. Каталазоположительны. Не ферментируют углеводы, не продуцируют уреазу, не восстанавливают нитраты. Некоторые виды разжижают желатин. *L. pneumophila* от других видов легионелл отличается способностью гидролизовать гиппурат натрия.

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

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

Эпидемиология. В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, водных и почвенных амёб и других простейших. Высокие адаптационные способности легионелл позволяют им успешно колонизировать искусственные водоемы, системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, медицинскую

аппаратуру. На синтетических и резиновых поверхностях водопроводного, промышленного и медицинского оборудования легионеллы образуют биопленку, в составе которой они становятся более устойчивыми к действию дезинфицирующих веществ.

Механизм передачи легионеллезной инфекции аспирационный. Основным фактором передачи — мелкодисперсный аэрозоль, содержащий легионеллы, образуемый бытовыми, медицинскими или промышленными водными системами. От человека к человеку заболевание не передается. Болезнь распространена повсеместно, в том числе и в России. Пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Предрасполагающим фактором является иммунодефицитное состояние.

Факторы патогенности и патогенез заболевания. Легионеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, в которые они попадают вследствие ингаляции микробного аэрозоля, а также в полиморфно-ядерных и моноцитах крови. Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности: цитотоксином и супероксиддисмутазой, подавляющими респираторный взрыв фагоцита; цитолизин, являющимся ферментом металлопротеазой, предотвращающим образование фаголизосомы, а также вызывающим геморрагический эффект; при гибели бактерий освобождается эндотоксин, обуславливающий интоксикацию.

Многokrратно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких приводит к накоплению возбудителя в высокой концентрации и развитию острого воспалительного процесса.

Клинические проявления. Известны три клинические формы легионеллеза: болезнь легионеров (филадельфийская лихорадка) и лихорадка Понтиак, лихорадка Форт-Брагг.

Инкубационный период при болезни легионеров 2—10 суток. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой. В 20—30% случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Могут развиваться инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность, поражение центральной нервной системы. Летальность 8—25%, у больных с иммунодефицитом 60%.

Лихорадка Понтиак представляет собой острое респираторное заболевание без пневмонии. Инкубационный период 36—48 ч.

Заболевание характеризуется 1—2-дневной лихорадкой, катаральными явлениями в носоглотке, сухим кашлем. Летальные исходы не регистрируются. Болезнь поражает 95—100% лиц, находящихся в зоне распространения аэрозоля.

Лихорадка Форт-Браг — острое лихорадочное заболевание с экзантемой. Риск возникновения внутрибольничного легионеллеза связан с возможностью контаминации легионеллам : систем водоснабжения, кондиционирования воздуха и медицинского оборудования, а также наличием лиц, чувствительных к инфекции, с нарушением клеточного иммунитета. Помимо *L. pneumophila*, внутрибольничную инфекцию нижних дыхательных путей вызывает *L. micdadei*.

Иммунитет клеточный. Антитела протективной активностью не обладают.

Лабораторная диагностика проводится бактериологическим, серологическим и экспресс-методами.

Материалом для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких, который хранят не более 1 сут при 4 °С.

Серологическое исследование проводят определением 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках методом ИФА или непрямой РИФ.

Также проводят определение на 2—10-е сутки растворимого антигена в моче с помощью ИФА или иммунохроматографического метода.

Прямую РИФ и ГЦР используют в качестве экспресс-диагностики. Однако специфический достоверный результат получается только в том случае, если материалом для исследования являются материалы бронхоскопии и биопсии, а не мокрота.

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

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны. Неспецифическая профилактика сводится к периодической очистке водных систем, выявлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению.

Микобактерии (семейство *Mycobacteriaceae*)

Микобактерии относятся к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium* (от греч. *tnyses* — гриб и *bacteria* — палочка), в состав которого входит более 160 видов микобактерии. Это полиморфные микроорганизмы, образующие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2—0,7х1 — 10 мкм, иногда ветвящиеся; возможно образование нитей наподобие мицелия, легко распадающихся на палочки или кокки. Родовой признак микобактерии — кислото-, спирто- и щелочеустойчивость, что обусловлено наличием большого количества липидов в клеточной стенке. Они плохо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются с трудом, обычно слабограмположительны. Неподвижные, спор и капсул не образуют, аэробы и хемоорганотрофы. Растут медленно или очень медленно. Каталазо- и арилсульфотазоположительные, устойчивы к лизоциму.

Все микобактерии разделяют на патогенные для человека и условно-патогенные. Классификация проводится двумя способами: по скорости и оптимальной температуре роста, способности к образованию пигмента; по клинически значимым комплексам, которые объединяют виды микобактерии с одинаковой клинической значимостью. Для идентификации видов внутри групп и комплексов используют биологические, биохимические и молекулярные методы исследования.

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

Возбудители туберкулеза

Туберкулез (от лат. *tuberculum* — бугорок) — первично-хроническое заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением различных органов и систем (органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, центральной нервной системы). Основу патологического процесса составляет образование специфических гранул (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. В 1911 г. Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.

В настоящее время в мире зарегистрировано 30 млн больных активным туберкулезом, ежегодно выявляется 10 млн новых случаев заболевания, каждый год 3 млн человек умирают от туберкулеза.

Таксономия. Вызывающие туберкулез виды микобактерий объединены в комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, включающий *M. tuberculosis* — человеческий вид, *M. bovis* — бычий вид, *M. africanum* — промежуточный вид, *Mycobacterium bovis* BCG, *M. microti* и *M. canettii*. *M. tuberculosis* вызывает туберкулез у человека в 92% случаев, *M. bovis* — в 5% случаев, *M. africanum* — в 3% случаев. *M. microti* является вариантом *M. tuberculosis*, адаптированным к организму мышей-полевков. *M. canettii* — вариант *M. tuberculosis*, образующих гладкие колонии. Они считаются непатогенными для человека, однако могут обнаруживаться при инфекциях у лиц с иммунодефицитами.

Морфология и тинкториальные свойства. Особенности культивирования. Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом. Они имеют форму длинных, тонких (*M. tuberculosis*, *M. africanum*) или более коротких толстых (*M. 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 *M. bovis* менее выражена. Грамположительны, неподвижны, спор не образуют.

Клеточная стенка микобактерий имеет сложное строение. Первичный каркас клеточной стенки образуют перекрестно связанные пептидогликаны. Его дублирует слой арабиногалактанов, формирующий полисахаридную строму клетки, характеризующуюся относительно постоянным составом. Он имеет точки связывания с пептидогликаном, а также миколовыми кислотами и их производными. Наружные слои представлены в основном липидами и имеют меняющийся химический состав. Миколовые кислоты присутствуют в виде свободных сульфоллипидов и корд-фактора, благодаря которому они растут в виде кос или жгутов. Уникальность миколовых кислот делает их мишенью для химиопрепаратов. Поверхностный слой гликолипидов называют микозидами. Это видоспецифические соединения, определяющие антигенные свойства микобактерий. Подобно корд-фактору и сульфоллипидам они токсичны и вызывают образование гранулем. Важным компонентом клеточной стенки является липоарабиноманан. Он закорен на плазматической мембране, пронизывает клеточную стенку и выходит на ее

поверхность. Его терминальные фрагменты, а именно маннозные радикалы, подавляют активацию Т-лимфоцитов, что ведет к нарушению иммунного ответа на микобактерии. Клеточная мембрана и слои клеточной стенки пронизаны каналами или порами, обеспечивающими транспорт веществ.

Из-за большого количества липидов в клеточной стенке, содержащих миколовую кислоту, они плохо воспринимают анилиновые красители. Для их выявления применяют окраску кислото-, спирто- и щелочеустойчивых бактерий по Цилю—Нельсену, в основу которой положен принцип термокислотного протравливания. В препаратах микобактерии обнаруживаются в виде ярко-красных кислотоустойчивых палочек, расположенных поодиночке или небольшими скоплениями из 2—3 клеток в виде римской цифры пять.

Полиморфизм возбудителей туберкулеза проявляется в образовании различных морфоваров: фильтрующихся и ультрамелких, зернистых и кокковидных, нитевидных, а также L-форм бактерий, которые обладают низкой метаболической активностью и длительно персистируют в макроорганизме внутриклеточно в макрофагах. Они нечувствительны к противотуберкулезным препаратам. Реверсия этих дремлющих форм в вирулентные бациллярные формы ведет к возникновению рецидивов и обострению заболевания.

M. tuberculosis относится к строгим аэробам. Они размножаются крайне медленно, требовательны к питательным средам, глицеринозависимые. Им нужны факторы роста: витамины группы В, аспаргиновая и глютаминовая аминокислоты. Стимулятором их роста является лецитин. Для подавления токсического действия образуемых в процессе метаболизма жирных кислот к средам добавляют активированный уголь, сыворотки животных и альбумин. Для подавления роста сопутствующей микрофлоры к средам добавляют красители (малахитовый зеленый) и антибиотики, не действующие на микобактерии. Оптимальная температура культивирования 37—38 °С. Наилучший рост отмечается при рН 6,8—7,2. На плотных средах рост отмечается на 15—20-й день в виде светло-кремового, белого или бледно-желтого чешуйчатого налета с неровными краями (R-форма колоний), который по мере роста принимает бородавчатый вид, напоминая цветную капусту. На жидких средах через 5—7 дней дает рост в виде толстой твердой сухой бугристо-морщинистой пленки кремового цвета (цвет слоновой кости). К *M. tuberculosis* наибольшей восприимчивостью обладают морские свинки. *M. bovis* —

микроаэрофилы, растут на средах медленнее, чем *M. tuberculosis*, пируватзависимые. При росте на плотных средах на 21 — 60-й день образуют мелкие шаровидные влажные, почти прозрачные колонии серовато-белого цвета (S-форма колоний). При культивировании на жидких средах сначала растут в глубине среды, образуя в последующем тонкую влажную пленку на поверхности среды. Высоко патогенны для кроликов.

M. africanum малопатогенны для человека, выделяются от больных туберкулезом людей в тропической Африке.

Для культивирования возбудителей туберкулеза, определения чувствительности к антибиотикам и 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 питательных 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 микобактерии. Авирулентные штаммы возбудителей туберкулеза и нетуберкулезные 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.

Биохимические свойства. В отличие от нетуберкулезных микобактерий, у возбудителей туберкулеза каталаза термолабильна (инактивируется при 68 °С в течение 30 мин).

Дифференциация *M. bovis*, *M. tuberculosis* от нетуберкулезных микобактерий проводится также по способности образовывать в большом количестве никотиновую кислоту (ниацин), которая накапливается в жидкой питательной среде и дает с раствором цианида калия и хлорамином Б ярко-желтое окрашивание (ниациновая проба Конно).

Дифференциация *M. tuberculosis* от *M. bovis* осуществляется по способности *M. tuberculosis* редуцировать нитраты в нитриты (положительный нитратредуктазный тест).

Химический состав, антигенная структура и факторы патогенности. Основными химическими компонентами микобактерий являются белки (туберкулопротеины), углеводы и липиды. К ним образуются антифосфатидные, антипротеиновые и антиполисахаридные антитела, определение которых свидетельствует об активности инфекционного процесса и имеет прогностическое значение. Туберкулопротеины составляют 56% сухой массы вещества микробной клетки. Они являются основными носителями антигенных свойств микобактерий, высокотоксичны, вызывают развитие реакции гиперчувствительности IV типа. На долю полисахаридов приходится 15% сухой массы вещества микобактерий. Это родоспецифические гаптены. В отличие от других бактерий, на долю липидов приходится от 10 до 60% 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 фтиоциролом, обуславливает кислото-, спирто- и щелочеустойчивость данных микроорганизмов.

Основные патогенные свойства возбудителей туберкулеза обусловлены прямым или иммунологически опосредованным действием липидов и их комплексов с туберкулопротеинами и полисахаридами.

Эти медленно размножающиеся, «бронированные» микробы поражают долгоживущие клетки — макрофаги. Они обладают способностью подавлять фагоцитоз. Микроб чаще всего выбирает макрофаги легких, обладающих низкой микробоцидной активностью. Проникновение микобактерий в макрофаги не сопровождается активацией последних вследствие особенности строения клеточной стенки микобактерий. Это ведет к тому, что фагоцитоз не сопровождается образованием перекисных радикалов кислорода и азота и носит неагрессивный характер. Проникнув внутрь макрофага, микобактерии включают механизмы (продукцию аммония, синтез сульфоллипидов), препятствующие образованию фаголизосомы. Если все же фаголизосома образовалась, то микобактерии благодаря мощной клеточной стенке, аммонию, сульфоллипидам, а также ферментам с каталазной и пероксидазной активностью подавляют кислородозависимую и кислородонезависимую киллерную активность макрофагов. Используя железосодержащие соединения макрофагов для своих ферментных систем, микобактерии блокируют иммуноспецифические функции макрофагов (снижение антигенпредставительных функций, ослабление чувствительности к

активирующим сигналам Т-лимфоцитов). Миколовые арабинолипидные кислоты вызывают апоптоз макрофага, поражая его митохондрии, что приводит к энергетическому голоду макрофага.

Устойчивость в окружающей среде. Благодаря наличию липидов микобактерии обладают гидрофобной клеточной стенкой, что делает их более устойчивыми в окружающей среде к действию неблагоприятных факторов, чем другие неспорообразующие бактерии. Высушивание мало влияет на их жизнеспособность в патологическом материале (мокроте и др.). Возбудитель сохраняет свою жизнеспособность в сухом состоянии до 3 лет. Возбудители туберкулеза устойчивы к органическим и неорганическим кислотам, щелочам, многим окислителям и некоторым антисептикам, губительно действующим на другие патогенные бактерии. Они устойчивы к действию спиртов и ацетона. Облученная солнечным светом культура микроорганизмов погибает в течение 1,5 ч, а под воздействием УФ-лучей — через 2—3 мин, поэтому распространение инфекции редко происходит вне помещения в дневное время, а наиболее действенными мерами, позволяющими снизить степень инфицированности того или иного помещения, являются адекватная вентиляция и воздействие УФ-лучей. При кипячении они погибают через 5 мин, а при пастеризации — в течение 30 мин. Для дезинфекции используют активированные растворы хлорамина и хлорной извести, вызывающие гибель возбудителей туберкулеза в течение 3—5 ч.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина туберкулеза. Росту заболеваемости туберкулезом способствуют неблагоприятные социально-экономические факторы, а также высокая выживаемость микобактерии в окружающей среде и широкое распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам и химиопрепаратам, а также лекарственно-зависимых форм возбудителей туберкулеза («штаммы-убийцы»). Они могут длительно персистировать в макроорганизме и реактивироваться через неограниченное время.

Эпидемический процесс при туберкулезе характеризуется наличием двух форм — антропонозной и зоонозной. 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 также люди, страдающие внелегочными формами заболевания и выделяющие

возбудителей туберкулеза с мочой и калом, играют второстепенную роль.

Основной механизм заражения при туберкулезе аэрогенный с соответствующими ему воздушно-капельным и воздушно-пылевым 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 *M. bovis*, чаще поражающих детей. При этом кислотоустойчивость микобактерий способствует преодолению такого барьера неспецифической защиты макроорганизма, как повышенная кислотность желудка. Возможен контактный путь передачи инфекции от больных туберкулезом через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки при использовании инфицированной одежды больных, игрушек, книг, посуды и других предметов. Известны случаи заражения людей при уходе за больными животными. Транс плацентарный путь передачи 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 заглатывании амниотической жидкости, содержащей микобактерий.

Несмотря на высокую инфицированность людей возбудителями туберкулеза, лишь у 10% из них развивается первичный туберкулез, что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию. У остальных лиц первичная туберкулезная инфекция протекает без клинических признаков, проявляясь лишь в выражении туберкулиновых проб.

Инкубационный период длится от 3—8 нед. 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 роста и 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) в результате тесного контакта с больным, что вполне вероятно при неблагоприятных социально-экономических условиях. Первичный

туберкулез выявляется у ранее неинфицированных людей и характеризуется выраженными токсико-аллергическими осложнениями и некротическими изменениями в тканях, возникающими на фоне высокой чувствительности макроорганизма 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 нехарактерна гематогенная диссеминация.

При первичном попадании возбудителей туберкулеза в легкие или другие органы ранее не инфицированного макроорганизма макрофаги поглощают микобактерии и переносят их 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 сенсibilизации 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, куда они проникают через лимфу и кровь, происходит развитие специфического туберкулезного воспаления. Воспаление сопровождается образованием первичного туберкулезного комплекса (ПТК), состоящего из первичного аффекта или воспалительного очага (в легких это пневмонический очаг под плеврой), воспаленных лимфатических сосудов (лимфангит), идущих от первичного аффекта, и пораженных региональных лимфатических узлов (лимфаденит). Первоначально может формироваться не только ПТК, как считали ранее, но и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, плеврит, туберкулома, очаговый процесс. Из ПТК может происходить бронхогенная, лимфогенная, а также гематогенная диссеминация микобактерии с образованием очагов в других органах и тканях (диссеминированный легочный и внелегочный туберкулез). Распространение микобактерии 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). Образуются очаги Гона (A.Chon), окруженные соединительнотканной капсулой. При формировании очага Гона происходит морфологическая трансформация микобактерий в L-формы, длительно сохраняющиеся в

макроорганизме. При снижении резистентности макроорганизма 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 реакция гиперчувствительности IV типа, сопровождающаяся образованием эпителиоидно-клеточных гранулем. Гранулемы состоят из очага казеозного некроза в центре, содержащего микобактерий и окруженного эпителиоидными и гигантскими клетками Пирогова—Лангханса, образовавшимися из гистиоцитов и макрофагов при их пролиферации. Таким образом, гранулема — это специфическая реакция макроорганизма, направленная на ограничение распространения микроба по организму.

Клинические проявления туберкулеза разнообразны. Различают три 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). Он проявляется субфебрильной температурой тела, кашлем с мокротой, кровохарканьем, одышкой и другими симптомами. Симптомов, характерных только для туберкулеза, нет.

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 нед. после попадания микробов в макроорганизм. Решающую роль играют клеточные факторы иммунитета. Исход заболевания определяется активностью Т-хелперов, которые активируют фагоцитарную активность макрофагов и активность Т-киллеров. Интенсивное размножение микобактерий ведет к гибели фагоцитирующих клеток и активации супрессоров, что вызывает развитие вторичного иммунодефицита и иммунной толерантности.

Необходимо помнить, что, несмотря на клиническое или рентгенологическое выздоровление, с микробиологических позиций выздоровления от туберкулеза не происходит.

Микробиологическая диагностика. Основными или обязательными методами микробиологической диагностики

туберкулеза являются бактериоскопическое и бактериологическое исследования, биологическая проба, а также туберкулинодиагностика. Материалом для исследования служат мокрота, промывные воды бронхов и 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. Обнаружение в патологическом материале возбудителей туберкулеза является прямым доказательством активности инфекционного процесса.

Бактериоскопическое исследование заключается в многократном проведении прямой микроскопии мазков из исследуемого материала, окрашенных по Цилю—Нельсену. В препаратах можно обнаружить единичные микроорганизмы, если в 1 мл мокроты их содержится не менее 100 000 бактериальных клеток. При получении отрицательных результатов прибегают к методам обогащения материала: флотации и гомогенизации. Широкое распространение получил высокочувствительный метод люминесцентной микроскопии, основанный на способности липидов микобактерий воспринимать люминесцентные красители и светиться при облучении УФ-лучами. Бактериоскопическое исследование относится к ориентировочным методам исследования, так как не позволяет определить видовую принадлежность микобактерий, и должно сочетаться с другими методами диагностики.

Бактериологическое исследование более чувствительно, чем бактериоскопическое. Метод позволяет выявить возбудителей туберкулеза при наличии в исследуемом материале всего нескольких десятков жизнеспособных микроорганизмов. Помимо определения видовой принадлежности выделенной чистой культуры микобактерий, обязательно определяют чувствительность микобактерий к антибиотикам. Недостатком метода является его длительность (3-8 нед).

В качестве ускоренных методов бактериологической диагностики применяют: метод микрокультур (метод Прайса), а также полностью автоматизированные методы, основанные на радиометрическом или флюорометрическом определении накопившегося в процессе размножения микобактерий CO₂ или убывании используемого бактериями O₂. Данные способы предназначены также для определения чувствительности к антибиотикам.

Биологическая проба позволяет обнаружить от 1 до 5 микробных клеток в исследуемом материале. Метод имеет большое значение при

исследовании одноразового материала (кусочки тканей и органов, взятые во время операции, биопсийный материал). Он является основным дифференциально-диагностическим тестом при определении видовой принадлежности и вирулентности патогенных и условно-патогенных микобактерий. Туберкулинодиагностика заключается в определении повышенной чувствительности макроорганизма к туберкулину, наступившей вследствие заражения возбудителями туберкулеза или вакцинации БЦЖ с помощью кожных аллергических проб. В основе данных проб лежит развитие реакции гиперчувствительности IV типа, что свидетельствует об инфицировании. Туберкулин представляет собой автоклавированный фильтрат культур микобактерий туберкулеза. В настоящее время в России выпускают следующие формы туберкулина: ППД-Л (отечественный очищенный туберкулин Линниковой), сухой очищенный туберкулин для накожного, подкожного и внутрикожного применения (порошкообразный препарат, который растворяется в специальном растворителе).

Внутрикожная проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л является ведущим методом диагностики туберкулеза у детей и подростков. Она используется при проведении массового обследования населения с целью своевременного выявления первичного инфицирования детей и подростков, а также отбора для ревакцинации БЦЖ неинфицированных лиц. Проба свидетельствует не о заболевании, а об инфицировании. Интенсивность туберкулиновой реакции определяется степенью специфической сенсibilизации организма, его реактивностью.

Широкое распространение в диагностике туберкулеза и микобактериозов получили молекулярно-генетические методы исследования, в том числе ПЦР и метод гибридизации ДНК с применением микробиочипов.

К альтернативным методам диагностики туберкулеза относится выявление антител к антигенам микобактерий туберкулеза в РНГА и тест-системах ИФА. Они позволяют определить степень активности процесса, оценить эффективность лечения и решить вопрос о проведении иммунокоррекции.

Экспресс-диагностика туберкулеза основана на применении РИФ, а также метода лазерной флюоресценции. Новым направлением является комплексное использование бактериоскопического метода и ПЦР. Получение положительного ответа бактериоскопическим методом и в ПЦР позволяет диагностировать туберкулез и

рекомендовать немедленное назначение противотуберкулезных препаратов по классической схеме. Отрицательный результат ПЦР при наличии кислотоустойчивых микобактерий в мазках позволяет исключить присутствие возбудителей туберкулеза и рекомендовать назначение препаратов, активных в отношении нетуберкулезных микобактерий. В других ситуациях рекомендуется ожидать результатов бактериологического исследования.

Лечение. Противотуберкулезные препараты разделяют на две основные группы (классификация ВОЗ, 1998). К первой группе относят изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их называют основными, или препаратами первого ряда. Эти препараты используют в основном для лечения больных, у которых туберкулез был выявлен впервые, а возбудитель чувствителен к данным препаратам. К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, рифабутин, аминосалициловую кислоту, циклосерин, фторхинолоны, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, канамицин, капреомицин. Препараты второго ряда называют резервными. Их применяют для лечения больных туберкулезом в случаях, когда возбудитель устойчив к препаратам первого ряда или при непереносимости этих препаратов.

Помимо антибиотиков и химиопрепаратов, комплексная терапия больных туберкулезом включает специфические для туберкулезного воспаления и неспецифические иммуномодуляторы. В специфическую иммунотерапию входят туберкулинотерапия и БЦЖ-терапия.

Специфическая профилактика. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета в России применяют два препарата: БЦЖ и БЦЖ-м. Вакцины представляют собой живые микобактерий вакцинного штамма БЦЖ-1, полученного А. Кальметтом и К. Гереном путем длительного культивирования *M. bovis* на картофельно-глицериновом агаре с добавлением бычьей желчи. Вакцинацию БЦЖ проводят у здоровых новорожденных в роддоме внутривенно с последующей ревакцинацией в соответствии с утвержденным календарем прививок. Ревакцинации подлежат только не инфицированные туберкулезом лица, у которых туберкулиновая проба отрицательная. Вакцина БЦЖ-м — препарат с уменьшенным вдвое содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе. Помимо туберкулеза, БЦЖ-иммунизация защищает организм человека от лепры и микобактериоза, вызванного *M. ulcerans*.

Химиопрофилактика заключается в применении противотуберкулезных препаратов для предупреждения

инфицирования, развития заболевания и генерализации инфекции у лиц, подвергающихся наибольшей опасности заражения туберкулезом.

Возбудитель лепры

Лепра — генерализованное первично-хроническое заболевание человека, сопровождающееся гранулематозными поражениями кожи и слизистой оболочки верхних дыхательных путей, а также периферической нервной системы и внутренних органов. Это одно из древнейших заболеваний человека, которое ранее было описано под разными названиями, в том числе в Библии под названием «лепра» (от греч. *lepro* — чешуйчатый, шероховатый). Основу лепрозных поражений составляет специфическая гранулема.

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

Заболевание регистрируется практически во всех странах мира и является одной из наиболее важных проблем мирового здравоохранения. Лепра эндемична для стран Юго-Восточной Азии и Центральной Африки.

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

Биологические свойства возбудителя лепры

Морфология и химический состав. *M. leprae* имеет вид прямой или изогнутой палочки с закругленными концами, длиной 1—7 мкм, диаметром 0,2—0,5 мкм. Грамположительные, спор и капсул не образуют, имеют микрокапсулу, жгутиков не имеют. Характерной особенностью *M. leprae* является кислото- и спиртоустойчивость, что обуславливает их элективную окраску по Цилю—Нельсену. Воздействие антилепрозных препаратов приводит к изменению их морфологии, снижению и исчезновению кислото- и спиртоустойчивости

M. leprae является облигатным внутриклеточным паразитом тканевых макрофагов; не культивируется на искусственных питательных средах. Разработаны культуры клеток для их культивирования. При бактериоскопии они обнаруживаются в цитоплазме клеток в виде шаровидных скоплений (*globi*), в которых отдельные микобактерии располагаются параллельно друг другу, напоминая сигары в пачке. В лепрозных поражениях *M. leprae* могут

встречаться от единичных скоплений до 200—300 бактерий. Характерной особенностью лепрозных клеток, относящихся к макрофагам, являются наличие бледного ядра и пенистой цитоплазмы за счет содержания липидов — продуктов метаболизма микобактерии, а также явление незавершенного фагоцитоза. Образование фибронектинсвязывающего белка способствует их проникновению в клетку, а наличие микрокапсулы и клеточной стенки, богатой липидами, делает *M. leprae* устойчивой к действию фаголизосомных ферментов.

На долю липидов, представляющих собой фосфатиды, жиры, воски, у *M. leprae* приходится 25—40%. Кроме миколовой кислоты, они содержат воск-лепрозин и лепрозиновую кислоту, которая есть только у *M. leprae*.

Размножение возбудителя лепры происходит медленно путем поперечного деления. Время генерации составляет от 12 до 20—30 дней. *M. leprae* обладает тропизмом к тканям с низкой температурой. Оптимальная для роста и размножения температура 34—35 °С. Токсинов не образует. Эти свойства микроорганизма обуславливают длительный инкубационный период, поражение кожи, а также отсутствие интоксикации у больных.

M. leprae характеризуются значительным полиморфизмом. В лепрозных поражениях наряду с гомогенно окрашенными формами встречаются также фрагментированные и зернистые формы. 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 *M. leprae* в зернистые формы и последующее разрушение до фуксинофильной пыли связывают с эффективным лечением. Однако вопрос о роли зернистых форм не решен окончательно, так как некоторые негомогенно окрашивающиеся формы, аналогично с возбудителями туберкулеза остаются жизнеспособными и могут играть решающую роль в распространении лепры, возникновении обострений и рецидивов.

Биохимические свойства. *M. leprae* являются аэробами. Утилизируют глицерин и глюкозу в качестве источников углеводов и имеют специфический фермент О-дифенолоксидазу (ДОФА-оксидаза), отсутствующий у других микобактерий. Они обладают способностью продуцировать внеклеточные липиды.

Антигенная структура. *M. leprae* имеет общие для всех микобактерий антигены, в том числе с вакцинным штаммом БЦЖ, что используется для профилактики лепры. Показано наличие гетерогенных антигенов у *M. leprae* и лиц с группой крови O(1), M+, Rh—, P+. Эти люди более восприимчивы к данному заболеванию, так как антигенная мимикрия способствует персистенции *M. leprae* в макроорганизме.

Из экстрактов *M. leprae* выделен и идентифицирован видоспецифический фенольный гликолипид (ФГЛА). Антитела к ФГЛА обнаруживаются только у больных лепрой, что используется для активного выявления больных лепрой при обследовании больших групп лиц с помощью ИФА.

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

У мышей (метод Шепарда) происходит медленное локальное размножение *M. leprae* при заражении в подушечку лапки. Медленное размножение в подушечке лапки мыши *M. leprae* и определение ДОФА-оксидазы применяются для их идентификации. Заражение мышей используют для определения жизнеспособности *M. leprae* при лечении лепры, испытании новых противолепрозных средств, а также для установления устойчивости *M. leprae* к действию физических и химических факторов. С помощью этого метода было установлено, что *M. leprae* остаются жизнеспособными после 10—12 лет хранения лепром при комнатной температуре в 40% формалине.

Наилучшей экспериментальной моделью лепры человека является заражение девятипоясных броненосцев. Они имеют низкую температуру тела, что делает их восприимчивыми к возбудителю лепры. Клиническое течение заболевания и морфологические изменения у броненосцев соответствуют лепроматозному типу лепры у человека.

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. Резервуаром и источником возбудителя является больной человек, который при кашле и чиханье, а также при разговоре выделяет в окружающую среду со слизью или мокротой большое количество бактерий. Особенно опасны больные с

антибиотикоустойчивой лепроматозной формой лепры, у которых в носовом секрете содержится много *M. leprae*.

Основной механизм заражения аэрогенный, путь передачи воздушно-капельный. Возбудитель лепры обнаруживается в отделяемом язв, образовавшихся при распаде лепром, а также в других биологических жидкостях (семенная жидкость, менструальная кровь и т.д.), поэтому возможен контактный механизм заражения. 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. Возбудитель распространяется по макроорганизму лимфогематогенным путем, поражая клетки кожи и периферической нервной системы (леммоциты). *M. leprae* продуцирует фибронектинсвязывающий белок, способствующий их проникновению в клетки. Все последующие тканевые поражения при лепре являются результатом иммунных реакций организма, а развитие заболевания полностью определяется состоянием резистентности макроорганизма.

Инкубационный период длится в среднем от 3 до 5 лет, но может колебаться от 6 мес 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 заболевания.

Различают несколько форм течения заболевания: ТТ (туберкулоидную), LL (лепроматозную) и промежуточные.

Туберкулоидная форма заболевания (ТТ-тип лепры) возникает при высокой устойчивости макроорганизма. Она имеет доброкачественное течение и характеризуется появлением на коже гипопигментированных пятен или эритематозных бляшек с измененной тактильной, температурной и болевой чувствительностью. Гранулема, образовавшаяся в тканях, имеет эпителиоидный характер. *M. leprae* выявляются только при гистологическом исследовании биоптатов, а в соскобах кожи и слизистой оболочки носа отсутствуют. Лепроминовая проба положительная. С эпидемиологической точки зрения данная форма заболевания неопасна.

Лепроматозная форма заболевания (LL тип лепры) возникает при низкой резистентности макроорганизма. Она характеризуется злокачественным течением и сопровождается длительной бактериемией, большим разнообразием кожных поражений (от

эритематозных пятен до инфильтратов в виде апельсиновой корки на лице, в области которых появляются бугорки и узлы лепромы размером от 1—2 мм до 2—3 см. В патологический 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 *M. leprae* в виде шаров. Лепроминовая проба отрицательная. Эта форма заболевания эпидемиологически опасна.

Иммунитет при лепре является относительным. В эндемичных зонах заболевание лепрой может быть вызвано на фоне существующего естественного и приобретенного иммунитета. Ведущую роль играют клеточные факторы иммунитета. У больных с LL-формой заболевания выявляется анергия к *M. leprae*. В результате наличия генетических дефектов макрофаги не ограничивают размножение *M. leprae* и их распространение по организму. Угнетение клеточных реакций иммунитета при LL-форме заболевания сочетается с высокими титрами гуморальных антител к ФГЛА и другим антигенам *M. leprae*. При TT-форме заболевания, наоборот, антитела обнаруживаются в низких титрах, а клеточные реакции иммунитета выражены.

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

Микробиологическая диагностика лепры. Лепра способна имитировать большинство дерматозов и заболеваний периферической нервной системы, поэтому вполне оправдано проведение дополнительных обследований на лепру. Обследованию на лепру также подлежат лица с жалобами на снижение и исчезновение чувствительности в отдельных участках тела, парестезии, частые ожоги, ревматоидные боли в конечностях, нерезко выраженные контрактуры V, IV и III пальцев верхних конечностей, начинающуюся атрофию мышц, пастозность кистей и стоп, стойкие поражения носа, трофические язвы и др.

Применяют бактериоскопическое, серологическое исследования и ПЦР. Материалом для бактериоскопического исследования служат соскобы — иссечения с кожи и слизистых оболочек носа, мокрота, пунктаты лимфатических узлов и др. Мазки готовят не только из

очагов поражения кожи, но и из соскобов надбровных дуг, мочек ушей, подбородка. Мазки окрашивают по Цилю—Нельсену. Раньше всего *M. leprae* обнаруживаются в соскобах кожи (ранняя диагностика лепры). В соскобах из слизистой оболочки носа они обнаруживаются лишь в далеко зашедших случаях заболевания. Наибольшее значение бактериоскопия соскобов имеет при LL- и пограничных с ней формах заболевания, при которых *M. leprae* выявляются во всех высыпаниях в больших количествах, При TT-форме заболевания *M. leprae* в соскобах выявляются очень редко, поэтому окончательную роль в диагностике заболевания имеет гистологическое исследование биоптатов кожи и слизистых оболочек.

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

Серологическая диагностика основана на обнаружении антител к ФГЛА в ИФА, что особенно важно при активном выявлении больных, в том числе с субклиническими формами заболевания. При LL-форме заболевания антитела определяются в 95% случаев, а при TT-форме — в 50% случаев. В настоящее время получены моноклональные антитела, которые позволяют определять лепрозные антигены в тканях, разрабатывается ПЦР.

Вспомогательное значение имеет изучение иммунного статуса больного, в том числе с помощью РБТЛ с ФГЛА и лепроминовой пробы. Для постановки лепроминовой пробы используют лепромин А, полученный из тканей зараженных лепрой броненосцев. Данная проба диагностического значения не имеет, она свидетельствует не об инфицировании, а о состоянии иммунологической реактивности макроорганизма, его способности отвечать на лепромин А. Внутрикожное введение 0,1 мл лепромина А вызывает развитие как ранних (через 48 ч реакция Фернандеса на водорастворимые фракции лепромина), так и поздних (через 3—4 нед реакция Мицуды) реакций. Последняя реакция представляет собой гранулематозный ответ на лепрозный корпускулярный антиген и имеет большее значение в дифференциации типов лепры, а также в прогнозе течения заболевания. У больных с LL-формой заболевания лепроминовая проба отрицательная, а у больных TT-формой заболевания, а также у большинства здоровых лиц положительная.

Лечение. Основными противолепрозными средствами являются препараты сульфонового ряда: дапсон, солюсульфон, диуцифон и др., наряду с которыми применяются рифампицин, клофазимин (лампрен)

и фторхинолоны (офлоксацин). Прогноз при данном заболевании благоприятный. В зависимости от формы и стадии заболевания комбинированное лечение больных лепрой продолжается от 3 до 10 лет. При LL-форме заболевания амбулаторное противорецидивное лечение проводится в большинстве случаев в течение всей жизни больного, так как эта форма заболевания хуже поддается терапии.

Специфическая профилактика. Препараты для специфической профилактики лепры не разработаны. У населения эндемичных районов в целях относительного усиления иммунитета для профилактики лепры используется вакцина БЦЖ, составной частью которой является лепромин А (лепромин А + БЦЖ).

Нетуберкулезные микобактерии

Классификация и биологические свойства. Характеристика отдельных представителей. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) самостоятельные виды, широко распространенные в окружающей среде, как сапрофиты, которые в некоторых случаях могут вызывать тяжело протекающие заболевания — микобактериозы. Их также называют микобактериями окружающей среды (*environmental micobacteria*), возбудителями микобактериозов, оппортунистическими и атипичными микобактериями. Существенным отличием НТМБ от микобактерии туберкулезного комплекса является то, что они практически не передаются от человека к человеку.

НТМБ делятся на 4 группы по ограниченному числу признаков: скорости роста, образованию пигмента, морфологии колоний и биохимическим свойствам.

1-я группа — медленнорастущие фотохромогенные (*M. kansasii*, *M. marinum* и др.). Главный признак представителей этой группы появление пигмента на свету. Они образуют колонии от S до RS-форм, содержат кристаллы каротина, окрашивающие их и желтый цвет. Скорость роста от 7 до 20 дней при 25, 37 и 40 °С, каталазоположительны.

M. kansasii — желтые бациллы, обитают в воде, почве, чаще всего поражают легкие. Эти бактерии можно идентифицировать в мазках за счет их больших размеров и крестообразного расположения. Важным проявлением инфекций, вызванных *M. kansasii*, считается развитие диссеминированного заболевания. Возможны также поражения кожи и мягких тканей, развитие теносиновитов, остеомиелита, лимфаденитов, перикардитов и инфекций органов мочеполового тракта.

M. marinum морская — психрофильный микроорганизм. Он впервые был выделен из морской рыбы. Микроб обитает в соленой, а также пресной воде, поражая рыб. У человека инфекция обычно связана с какой-то деятельностью в воде (плавание, работа с аквариумами и др.). Микроорганизмы внедряются через поврежденные кожные покровы, например при травме рук рыболовными крючками, и вызывают образование узелка («бассейновая гранулема», «гранулема купальщиков», «аквариумная гранулема»), инфекция может распространяться вдоль лимфатических сосудов. Диссеминированные процессы возникают у лиц с иммунодефицитами и сопровождаются развитием деструктивных процессов в тканях.

2-я группа — медленнорастущие скотохромогенные (*M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. gordonae* и др.). Микроорганизмы образуют в темноте желтые, а на свету оранжевые или красноватые колонии, обычно S-формы колоний, растут при 37 °С. Это самая многочисленная группа НТМБ. Они выделяются из загрязненных водоемов и почвы и обладают незначительной патогенностью для человека и животных.

M. scrofulaceum (от англ. *scrofula* — золотуха) — одна из основных причин развития шейного лимфаденита у детей до 5 лет. При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний они могут вызвать поражения легких, костей и мягких тканей. Помимо воды и почвы, микробы выделены из сырого молока и других молочных продуктов.

M. malmoense — микроаэрофилы, образуют серовато-белые гладкие блестящие непрозрачные куполообразные круглые колонии. Первичные изоляты растут очень медленно при 22—37 °С. Экспозиция их на свету не вызывает продукции пигмента. В случае необходимости экспозицию продолжают до 12 нед. У человека они вызывают хронические заболевания легких.

M. gordonae — самые распространенные общепризнанные сапрофиты, скотохромогены водопроводной воды, микобактериоз вызывают крайне редко. Помимо воды (известны как *M. aquae*) их часто выделяют из почвы, промывных вод желудка, бронхиального секрета или другого материала от больных, но в большинстве случаев они оказываются непатогенными для человека. В то же время имеются сообщения о случаях менингита, перитонита и кожных поражений, вызванных этим видом микобактерий.

3-я группа — медленнорастущие нехромогенные микобактерий (*M. avium complex*, *M. gastri*, *M. terrae complex* и др.). Они образуют бесцветные S- или SR- и R-формы колоний, которые могут иметь светло-желтые и кремовые оттенки. Выделяются от больных животных, из воды и почвы.

M. avium — *M. intracellulare* объединены в один *M. avium complex*, так как их межвидовая дифференциация представляет определенные трудности. Микроорганизмы растут при 25—45 °С, патогенны для птиц, менее патогенны для крупного рогатого скота, свиней, овец, собак и непатогенны для морских свинок. Наиболее часто эти микроорганизмы вызывают у человека поражения легких. Описаны поражения кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, а также диссеминированные формы заболеваний. Они входят в число возбудителей оппортунистических инфекций, осложняющих синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). *M. avium* подвид *paratuberculosis* является возбудителем болезни Джонса у крупного рогатого скота и, возможно, болезни Крона (хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта) у человека. Микроб присутствует в мясе, молоке и фекалиях инфицированных коров, а также обнаруживается в воде и почве. Стандартные методы очистки воды не инактивируют данный микроб.

M. xenopi вызывает поражения легких у человека и диссеминированные формы заболеваний, связанные со СПИДом. Они выделены от лягушек рода *Xenopus*. Бактерии образуют мелкие с гладкой блестящей поверхностью непигментированные колонии, которые в последующем окрашиваются в ярко-желтый цвет. Термофилы. Не растут при 22 °С и дают хороший рост при 37 и 45 °С. При бактериоскопии выглядят как очень тонкие палочки, суживающиеся с одного конца и расположенные параллельно друг другу (и виде частокола). Часто выделяются из холодной и горячей водопроводной воды, включая воду для питья, хранящуюся в больничных резервуарах (нозокомиальные вспышки). В отличие от других условно-патогенных микобактерий они чувствительны к действию большинства противотуберкулезных препаратов.

M. ulcerans — этиологический агент микобактериальной кожной язвы (синоним: язва Бурули), растет только при 30—33 °С. Рост колоний отмечается лишь через 7 нед. Выделение возбудителя производят также при заражении мышей в мякоть подошвы лапки. Данное заболевание распространено в Австралии и Африке.

Источником инфекции служит тропическое окружение. Вакцинация БЦЖ защищает от этого микобактериоза.

4-я группа — быстрорастущие как ското-, так и фотохромогенные микобактерий (*M. fortuitum* complex, *M. phlei*, *M. smegmatis* и др.). Рост их отмечается в виде R- или S-форм колоний в течение от 1-2 до 7 дней. Они обнаруживаются в воде, почве, нечистотах и являются представителями нормальной микрофлоры тела человека. Бактерии этой группы редко выделяются из патологического материала от больных, однако некоторые из них имеют клиническое значение.

M. fortuitum complex включает *M. fortuitum* и *M. chelonae*, которые состоят из подвигов. Они вызывают диссеминированные процессы, кожные и послеоперационные инфекции, заболевания легких. Микробы данного комплекса высокоустойчивы к противотуберкулезным препаратам.

M. smegmatis — представитель нормальной микрофлоры, выделяется из смегмы у мужчин. Хорошо растет при 45 °С. Как возбудитель заболеваний человека занимает второе место среди быстрорастущих микобактерий после комплекса *M. fortuitum*. Поражает кожу и мягкие ткани. Возбудителей туберкулеза необходимо дифференцировать от *M. smegmatis* при исследовании мочи.

Наиболее часто микобактериозы вызывают представители 3-й и 1-й групп.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина микобактериозов. Возбудители микобактериозов широко распространены в природе. Их можно обнаружить в почве, пыли, торфе, грязи, воде рек, водоемов и плавательных бассейнов. Они обнаруживаются у клещей и рыб, вызывают заболевания у птиц, диких и домашних животных, являются представителями нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей и мочеполового тракта у человека. Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенно, контактным путем при повреждении кожных покровов, а также пищевым и водным путями. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна. Это условно-патогенные бактерии, поэтому большое значение в возникновении заболевания имеют снижение резистентности макроорганизма, его генетическая предрасположенность. В пораженных участках образуются гранулемы. В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах

определяются макрофаги, заполненные НТМБ и напоминающие лепрозные клетки.

Клинические проявления разнообразны. Чаще всего поражается дыхательная система. Симптоматика легочной патологии сходна с таковой при туберкулезе. Вместе с тем нередки случаи внелегочной локализации процесса с вовлечением кожи и подкожной клетчатки, раневых поверхностей, лимфатических узлов, мочеполовых органов, костей и суставов, а также мозговых оболочек. Органные поражения могут начинаться как остро, так и скрыто, но почти всегда протекают тяжело.

Возможно также развитие смешанной инфекции (mixt-инфекции), в ряде случаев они могут быть причиной развития вторичной эндогенной инфекции.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики бактериологический. Материал на исследование берут, исходя из патогенеза и клинических проявлений заболевания. Первоначально решается вопрос о принадлежности выделенной чистой культуры к возбудителям туберкулеза или НТМБ. Затем применяют комплекс исследований, позволяющих установить вид микобактерий, степень вирулентности, а также группу по Раньону. Первичная идентификация основана на таких признаках, как скорость роста, способность к образованию пигмента, морфология колоний и способность роста при различных температурах. Для выявления этих признаков не требуется дополнительного оборудования и реактивов, поэтому они могут применяться в базовых лабораториях противотуберкулезных диспансеров. Окончательная Идентификация (референс-идентификация) с применением сложных биохимических исследований проводится в специализированных лабораториях научных учреждений. В большинстве случаев предпочтение отдают их идентификации по биохимическим свойствам, так как современные молекулярно-генетические методы трудоемки, имеют много подготовительных стадий, требуют специального оборудования, дорогостоящие. Большое значение для течения имеет определение чувствительности к антибиотикам выделенной чистой культуры. Выделение НТМБ может происходить и результате случайного загрязнения материала из окружающей среды, являться следствием носительства НТМБ или заболевания микобактериозом. Решающее значение для постановки диагноза микобактериоза имеет критерий одновременности появления клинических, рентгенологических,

лабораторных данных и выделения чистой культуры НТМБ, проведение многократных исследований и динамике.

Вспомогательное значение в диагностике имеют определение антител с помощью РНГА, РП, иммуноэлектрофореза, РНИФ и ИФА, а также постановка кожных аллергических проб с сенситинами [PPD-У к *M. kansasii*; PPD-В (МАС); PPD-Г к *M. scrofulaceum*].

Лечение и специфическая профилактика. Все виды НТМБ, за исключением *M. хепорі*, устойчивы к изониазиду, стрептомицину и тиосемикарбазонам. Лечение микобактериозов противотуберкулезными и антибактериальными препаратами должно быть длительным (12—18 мес.) и комбинированным. Обычно оно малоэффективно при МАС-инфекции и заболеваниях, вызванных быстрорастущими микобактериями. В ряде случаев применяется хирургическое лечение. Препараты для специфической профилактики не разработаны.

Актиномицеты (род *Actinomyces*)

Морфология. Ветвящиеся бактерии. Не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы, в отличие от грибов, имеют строение грамположительных бактерий. Мицелий примитивен. Тонкие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2—1,0x2,5 мкм, часто образуют нити длиной до 10—50 мкм. Способны образовывать хорошо развитый мицелий, у одних видов он длинный, редко ветвящийся, у других короткий и сильно ветвящийся, гифы мицелия не септированы. Палочковидные формы, часто с утолщенными концами, в мазке располагаются поодиночке, 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, не кислотоустойчивы. Типовой вид — *Actinomyces bovis*.

Культуральные свойства. Облигатные и факультативные анаэробы, капнофилы. Растут медленно, посеvy следует культивировать 7—14 сут. Температурный оптимум роста 37 °С. Некоторые штаммы дают гемолиз на средах с кровью. Некоторые виды формируют нитчатые микроколонии, напоминающие мицелий, а на 7—14-е сут образуют крошковатые S-формы колоний, иногда окрашенные в желтый или красный цвет. *Actinomyces israelii* склонен образовывать длинный ветвящийся 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 гемолиза.

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 переменны у разных видов, индол не образуют. Видовая дифференциация основана на различиях в способности ферментировать углеводы и в некоторых других биохимических тестах.

Антигенная структура. В ИФА выделяют серогруппы А, В, С, D, Е, 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 погибают.

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 раненой. Восприимчивость к актиномицетам, как ко всем условно-патогенным микробам, низкая у лиц с нормальным иммунным статусом и повышенная у иммунодефицитных хозяев.

Патогенез. Вызывают оппортунистическую инфекцию.

Клиническая картина. Актиномикоз — хроническая оппортунистическая инфекция человека и животных, вызываемая анаэробными и факультативно-анаэробными актиномицетами,

которая характеризуется гранулематозным воспалением с полиморфными клиническими проявлениями.

Заболевание проявляется формированием 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 шейно-лицевую, торакальную, абдоминальную, мочеполовую, костно-суставную, кожно-мышечную, септическую и другие формы болезни.

Иммунитет изучен недостаточно. Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, ликвор, гной из свищей, пунктаты невоскрывших очагов размягчения, соскобы с грануляций, ткани, полученные при биопсии.

Для диагностики используют бактериоскопический, бактериологический, серологический и аллергологический методы.

Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в нативном исследуемом материале друз актиномицетов, имеющих вид мелких желтоватых или серовато-белых зернышек с зеленоватым отливом. Под малым увеличением видны образования округлой формы с бесструктурным центром и периферией радиального строения; под большим увеличением в центре видны сплетения тонких гиф с пигментированными зернами, по периферии от этого клубка мицелия отходят радиально в виде лучей гифы с колбовидными утолщениями на концах. По Граму споры окрашиваются в темно-фиолетовый, мицелий — в фиолетовый, а друзы — в розовый цвет. По Цилю—Нельсону мицелий окрашивается в синий, а споры — в красный цвет.

Окончательный диагноз устанавливают на основании выделения возбудителя. Для подавления роста сопутствующей микрофлоры гной и мокроту перед посевом центрифугируют в растворе пенициллина и стрептомицина, затем отмывают изотоническим раствором NaCl для удаления антибиотиков. Засевают на питательные среды (сахарный агар, среда Сабуро и др.) и культивируют в аэробных и анаэробных условиях. Выделяют и идентифицируют чистую культуру по общепринятой схеме. У выделенных культур определяют способность сворачивать и пептонизировать молоко — признак, характерный для актиномицетов. Выделение анаэробных видов подтверждает диагноз актиномикоза.

Для серодиагностики ставят РСК с актинолизатом. Реакция недостаточно специфична, поскольку положительные результаты могут отмечаться при раке легкого и тяжелых нагноительных процессах. Применение в качестве антигена вместо актинолизата внеклеточных белков актиномицетов повышает чувствительность РСК. Этот же антиген можно использовать и для постановки РНГА.

Аллергическую пробу проводят с актинолизатом. Диагностическое значение имеют лишь положительные и резко положительные пробы. При висцеральном актиномикозе аллергическая проба часто отрицательная.

Лечение. Удовлетворительных 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 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. И мерные часы роста мицелий несептированный 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 деления фрагментирующегося мицелия. Образуют конидии. Окраска по Граму переменчива: в патологическом материале представлены грам положительными ми короткими ветвящимися 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 три группы: 1-я — мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 12—14 ч инкубации; в старых культурах обычны короткие палочки и кокковидные формы; 2-я — мицелий ограниченный, не образует

конидий, диссоциирует через 20 ч инкубации; в старых культурах преобладают длинные фрагменты мицелия; 3-я — 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 °С. На жидких средах образуют тонкую прозрачную пленку, напоминающую растекшуюся каплю жира; постепенно приобретают кремово-желтый 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-е сут. принимают вид с приподнятым и извитым центром и фестончатыми краями. Продуцируют пигменты от кремового до красного, которые диффундируют в питательную среду. Бактерии 1-й группы образуют мягкие, пастообразные и слизистые колонии, 2-й — пастообразные или маслянистые, 3-й — сухие кожистые колонии.

Биохимическая активность достаточно высокая.

Экологическая ниша. 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 к окружающей среде высокая.

Чувствительность к антимикробным препаратам.

Чувствительны к гентамицину и левомицетину, обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам.

Эпидемиология. Источник инфекции — почва. Механизм передачи контактный, путь передачи раневой. Возможны также аэрогенная передача возбудителя воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем и передача алиментарным путем с контаминированной пищей через поврежденные слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Восприимчивость к нокардиям, как ко всем условно-патогенным микробам, низкая у лиц с нормальным иммунным статусом и повышенная у иммунодефицитных 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. Инфекция подкожной клетчатки развивается при попадании в рану возбудителя и характеризуется развитием гнойного воспаления. У иммунодефицитных лиц возможно развитие диссеминированных инфекций.

Клиническая картина. 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 тыс. случаев заболевания, более половины из них у лиц с иммунодефицитами. Основные формы поражения — легочные и подкожные нокардиозы. Наиболее распространены легочное поражение, вызванное *Nocardia asteroides*, и подкожное поражение, вызванное *Nocardia brasiliensis*.

При легочном поражении в паренхиме легких формируются множественные сливные абсцессы и гранулемы. В воспалительный процесс часто вовлекаются органы средостения, мягкие ткани грудной клетки и др. Особую опасность заболевание представляет для лиц с иммунодефицитами, у которых часто развиваются диссеминированные инфекции, сопровождающиеся поражением центральной нервной системы, менингеальными явлениями, парезами и параличами. При диссеминированных формах возможно Поражение кожных покровов, лимфатических узлов, печени и почек.

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

Иммунитет изучен недостаточно.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, гной, биоптаты тканей. Для диагностики используют бактериоскопический 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 применением сульфаниламидов или комбинации их с гентамицином или левомицетином.

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