

Содержание

Редакторы и коллектив авторов	6
Памяти нашего автора	8
Список сокращений	9
ВВОДНАЯ ЧАСТЬ	13
Глава 1. Оппортунистические инфекции и их значение в современной структуре инфекционной патологии человека <i>И. С. Тартаковский</i>	15
Глава 2. Основные характеристики условно-патогенных микроорганизмов <i>А. Ю. Миронов</i>	20
МИКРООРГАНИЗМЫ – ВОЗБУДИТЕЛИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	29
Глава 1. Грамположительные и грамотрицательные аэробные и факультативно-анаэробные бактерии	31
1.1. Род <i>Staphylococcus</i> <i>О. А. Дмитренко</i>	31
1.2. Род <i>Streptococcus</i>	88
1.2.1. Общая характеристика бактерий рода <i>Streptococcus</i> <i>Е. Г. Волина</i>	88
1.2.2. Условно-патогенные стрептококки серогрупп А (кроме <i>S. pyogenes</i>), В, С, F и G <i>Е. Г. Волина</i>	91
1.2.3. Стрептококки серогруппы В: биология и микробиологическая диагностика <i>И. А. Бочков, О. А. Чучукина, О. Ю. Шипулина</i>	112
1.2.4. α-Гемолитические («зеленящие») стрептококки <i>В. Н. Царев, Е. В. Ипполитов</i>	126
1.3. Род <i>Enterococcus</i> (энтерококки) <i>А. Ф. Мороз, А. Е. Снегирева</i>	138
1.4. Коринебактерии (<i>Corynebacteria</i>) — комменсалы человека и патогены животных, возбудители оппортунистических инфекций <i>Н. Н. Костюкова</i>	180
1.5. Условно-патогенные микобактерии <i>Т. Ф. Отмен</i>	188
1.6. Нейссерии (<i>Neisseriae</i>) <i>Н. Н. Костюкова</i>	227
1.7. Моракселлы. <i>Moraxella (Branchamella) catarrhalis</i> <i>Н. Н. Костюкова</i>	234
1.8. Оппортунистические представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	243
1.8.1. Фенотипические и генотипические маркеры вирулентности условно-патогенных энтеробактерий <i>В. М. Бондаренко, О. В. Рыбальченко</i>	243

1.8.2. Роды условно-патогенных энтеробактерий	
<i>В. М. Бондаренко, А. П. Батура, О. В. Рыбальченко</i>	254
1.8.2.1. Род <i>Escherichia</i>	255
1.8.2.2. Род <i>Salmonella</i>	261
1.8.2.3. Роды <i>Klebsiella</i> и <i>Raoultella</i>	269
1.8.2.4. Роды <i>Enterobacter</i> и <i>Hafnia</i>	277
1.8.2.5. Род <i>Serratia</i>	282
1.8.2.6. Род <i>Proteus</i>	286
1.8.2.7. Роды <i>Morganella</i> и <i>Citrobacter</i>	290
1.8.2.8. Роды <i>Edwardsiella</i> , <i>Erwinia</i> и некоторые прочие роды семейства энтеробактерий.	298
1.9. Бактерии рода <i>Pseudomonas</i>	
<i>А. Ф. Мороз, Л. П. Блинкова</i>	306
1.9.1. Общая характеристика условно-патогенных видов рода <i>Pseudomonas</i>	306
1.9.2. Характеристика отдельных представителей рода <i>Pseudomonas</i>	312
1.9.2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	312
1.9.2.2. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	337
1.9.2.3. <i>Pseudomonas fluorescens</i>	343
1.9.2.4. Прочие псевдомонады	346
1.10. Род <i>Burkholderia</i> . Бактерии комплекса <i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>А. Ф. Мороз, А. Е. Снегирева</i>	349
1.11. Возбудитель внутрибольничной инфекции <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Л. П. Блинкова</i>	369
1.12. Условно-патогенные бактерии рода <i>Acinetobacter</i>	
<i>Н. Н. Костюкова</i>	383
Глава 2. Грамположительные и грамотрицательные анаэробные бактерии	404
2.1. Возбудители анаэробной неклостридиальной инфекции	
<i>В. Н. Царев</i>	404
2.1.1. Грамположительные анаэробные кокки и бактерии.	407
2.1.1.1. Роды <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Micromonas</i> и др.	410
2.1.1.2. Роды <i>Actinomyces</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Aggregatibacter</i> (семейство <i>Actinomycetaceae</i>)	410
2.1.1.3. Роды <i>Olsenella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Mogibacterium</i> , <i>Propionibacterium</i>	417
2.1.1.4. Роды <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>	418
2.1.1.5. Споросарцины.	419
2.1.1.6. Клостридии	419
2.1.2. Грамотрицательные (беспоровые) анаэробные бактерии.	419
2.1.2.1. Роды <i>Acidaminococcus</i> , <i>Dialister</i> , <i>Veillonella</i>	422
2.1.2.2. Роды <i>Bacteroides</i> , <i>Tannerella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>	423
2.1.2.3. Род <i>Fusobacterium</i>	430
2.1.2.4. Род <i>Leptotrichia</i>	432
2.1.2.5. Род <i>Eikenella</i>	433
2.1.2.6. Извитые формы грамотрицательных анаэробных жгутиковых бактерий	434
2.1.2.7. Извитые формы грамотрицательных анаэробных спирохет.	436

2.2. Лабораторная диагностика анаэробной (неклостридиальной) инфекции <i>В.Н. Царев</i>	439
2.3. Возбудитель энтероклостридиозов <i>диффициле</i> <i>Т.И. Сергеева, В.А. Арсланова, Ю.Ф. Белый</i>	454
Глава 3. Микроскопические грибы — возбудители оппортунистических инфекций ..	474
3.1. Общая характеристика грибов <i>Л.П. Блинкова</i>	477
3.2. Дрожжевые грибы рода <i>Candida</i> — возбудители кандидозов <i>А.Ф. Мороз, А.Е. Снегирева</i>	504
3.3. Возбудитель пневмоцистоза <i>Pneumocystis carinii/jiroveci hominis</i> <i>Н.В. Каражас</i>	558
3.4. Отдельные представители оппортунистических грибов <i>И.В. Курбатова</i>	576
3.4.1. Дрожжевые грибы. Роды <i>Rhodotula, Malassezia, Cryptococcus</i>	576
3.4.2. Темноокрашенные гифомицеты. Роды <i>Cladosporium, Alternaria, Aureobasidium, Curvularia, Exophiala, Fonsecaea, Ulocladium</i>	582
3.4.3. Гиалиновые гифомицеты. Роды <i>Acremonium, Fusarium, Penicillium, Aspergillus, Geotrichium, Paecilomyces, Trichoderma, Verticillium</i>	597
3.4.4. Зигомицеты.	612
3.4.5. Грибы — возбудители редко упоминаемых микозов <i>Л.П. Блинкова</i>	617
3.5. Лабораторная диагностика оппортунистических микозов <i>И.В. Курбатова</i>	622
Глава 4. Условно-патогенные простейшие	638
4.1. Возбудители криптоспоридиоза <i>Л.В. Пожалостина, Т.В. Продеус, Е.И. Лиханская</i>	638
Глава 5. Питательные среды и реактивы и тест-системы для выделения, культивирования и идентификации возбудителей оппортунистических и внутрибольничных инфекций <i>Н.Н. Костюкова</i>	654
Глава 6. Экологические аспекты и представления о роли симбиотической микрофлоры человека	681
6.1. Симбиотическая флора человека и ее роль в норме и патологии <i>И.В. Бочков</i>	681
6.2. Молекулярные взаимосвязи в системе хозяин/микрофлора в норме и патологии <i>И.В. Домарадский, О.А. Кондракова, А.В. Дубинин и В.Н. Бабин</i>	703
Словарь терминов	734
Предметный указатель	737

Редакторы и коллектив авторов

Лабинская Ариадна Семеновна, кандидат медицинских наук

Костюкова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Арсланова Вера Алексеевна, канд. вет. наук, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Бабин Валерий Николаевич, канд. хим. наук, научно-иссл. фирма «Ультрасан»

Батура Алла Петровна, доктор мед. наук, профессор, ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН

Белый Юрий Федорович, доктор мед. наук, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Блинкова Лариса Петровна, доктор мед. наук, профессор, ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН

Бондаренко Виктор Михайлович, доктор мед. наук, профессор, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи»

Бочков Игорь Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»

Волина Елена Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, Российский Университет Дружбы Народов

Дмитренко Ольга Александровна, доктор мед. наук, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи»

Домарадский Игорь Валерианович, доктор биол. наук, профессор, академик РАМН, научно-иссл. фирма «Ультрасан»

Дубинин Александр Васильевич, канд. мед. наук, научно-иссл. фирма «Ультрасан»

Ипполитов Евгений Валериевич, канд. мед. наук, Московский гос. медико-стоматологический университет им.А.Е.Евдокимова

Каражас Наталья Владимировна, доктор биол. наук, профессор, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Кондракова Оксана Александровна, канд. биол. наук, научно-иссл. фирма «Ультрасан»

Курбатова Ирина Валентиновна, канд. биол. наук, НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И.Марциновского Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Лиханская Елена Ивановна, научный сотрудник, ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского»

Миронов Андрей Юрьевич, доктор мед. наук, профессор, Первый Московский мед. университет им. И.М.Сеченова

Мороз Антонина Федоровна, доктор биол. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Оттен Татьяна Фердинандовна, доктор мед. наук, ФГБУ «С.-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»

Пожалостина Любовь Владимировна, канд. мед. наук, ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

Продеус Татьяна Валентиновна, канд. мед. наук, НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.Н.Марциновского Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Рыбальченко Оксана Владимировна, доктор биол. наук, профессор, Медицинский факультет С.-Петербургского гос. университета

Сергеева Тамара Ивановна, доктор мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Снегирева Антонина Егоровна, канд. биол. наук, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Тартаковский Игорь Семенович, доктор биол. наук, профессор, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи»

Царев Виктор Николаевич, доктор мед. наук, профессор, Московский гос. медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

Чучукина Ольга Александровна, младший научный сотрудник, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии

Шитулина Ольга Юрьевна, научный сотрудник, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»

Шуралева София Александровна, младший научный сотрудник, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»

Памяти нашего автора

1 сентября 2012 года ушла из жизни Антонина Федоровна Мороз — доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, известный отечественный микробиолог и химиотерапевт. Смерть унесла не только крупного ученого. В лице Антонины Федоровны ее ученики, сотрудники, друзья и просто знакомые потеряли удивительно доброжелательного человека, готового в любую минуту прийти на помощь. Антонина Федоровна родилась в 1920 году. С момента окончания МГУ им. М.В.Ломоносова и до последних дней жизни она работала в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. Вначале была старшим лаборантом в коллективе, руководимом академиком АМН Х.Х.Планельесом, и, оказавшись его достойной ученицей, прошла путь до руководителя крупной лаборатории. Главными научными интересами Антонины Федоровны были оппортунистические патогены. При этом основной целью являлось изучение антибиотикорезистентности этих микроорганизмов и ее преодоление. Антонина Федоровна всегда была окружена учениками, ею воспитано 35 кандидатов и 2 доктора наук. Она была автором более 400 научных публикаций и монографии «Синегнойная инфекция», вышедшей в 1988 году, а также 27 патентов и авторских свидетельств. Последние 3 года жизни Антонина Федоровна, занимаясь одновременно диагностической работой, написала для настоящего издания главы, посвященные энтерококкам, синегнойной палочке, буркхолдерии и грибам кандиды. Над последним разделом она работала уже будучи больной, однако довела свой труд до конца.

Создатели этой книги надеются, что полная труда жизнь замечательного ученого будет продолжена на ее страницах.

Список сокращений

5-АСК — 5-аминосалициловая кислота	ИЛ-1, 2, 3, ... — интерлейкин-1, -2, -3, ...
АА — алифатические амины	ИФ (IF) — интерферон
АБП — антибактериальный препарат	ИФА — иммуноферментный анализ
АГЛ — N-ацил-гомосерин-лактон	КДЛ ОЛС — клинико-диагностическая лаборатория общей лечебной сети
АФК — активные формы кислорода	КОЕ — колониеобразующие единицы
АТФ — аденозинтрифосфат	КоАг — реакция коагуляции
АТФаза — аденозинтрифосфатаза	КР — колонизационная резистентность
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж	КУМ — кислото-устойчивые микобактерии
БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра	ЛАГ — реакция латекс-агглютинации
БНМ — белки наружной мембраны	ЛАП — лейцин-β-нафтиламид
ВБИ — внутрибольничная инфекция (инфекции)	ЛАП-аза — лейцин-аминопептидаза
ВКМ — внеклеточный матрикс	ЛЖК — летучие жирные кислоты
ВРЭ — ванкомициноустойчивый энтерококк	ЛОС — липоолигосахарид
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота	ЛПС (LPS) — липополисахарид, интегральный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий
ГЖХ — газо-жидкостная хроматография	ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа	ЛТК — липотейхоевая кислота (кислоты)
ГКС — главный комплекс гистосовместимости (он же МНС)	МБ — микобактерии
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер	МБТ — микобактерии туберкулеза
ГЭПП — гель-электрофорез в пульсирующем поле (то же, что PEGE)	МИК — минимальная ингибирующая концентрация
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)	МК — меркаптаны, тиоспирты
ДДМ — диско-диффузионный метод	МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ДИЭЭД — диагностикум иммуноглобулиновый эритроцитарный энтеродиффициле	МЛУ — множественно лекарственно-устойчивые (штаммы)
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	МПА — мясопептонный агар
ДНК-аза — фермент, расщепляющий ДНК	МПБ — мясопептонный бульон
ДОФР — детерминантная область фторхинолоновой резистентности	НММ — низкомолекулярные метаболиты различных классов бактериального происхождения
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции
ЖЭ-тест — желчно-эскулиновый тест	НТМБ — нетуберкулезные микобактерии

- ОП — остров патогенности
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПАСК — парааминосалициловая кислота
- ПБЦЛ — профили белков цельноклеточных лизатов (сравнительное изучение)
- ПИР (PYR) — L-пирролидонил-β-нафтиламин
- ПМК — псевдомембранозный колит п. н. — пары нуклеотидов
- ПСБ — пенициллиносвязывающие белки
- ПТД — противотуберкулезный диспансер
- ПТП — противотуберкулезные препараты
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ПЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты
- РБН — реакция биологической нейтрализации
- РИФ — реакция иммунофлюоресценции
- РКоАГ — реакция коагуляции
- РЛА — реакция латекс-агглютинации
- РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
- СГА — стрептококк группы А
- СГВ — стрептококк группы В
- СКС — синдромы критических состояний
- СМЖ — спинномозговая жидкость
- СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
- СПОН — синдром полиорганной недостаточности
- Среда АГВ — среда Андреевой, Гивенталля, Гридневой и Ведьминой
- СТД — среда для токсинообразования диффициле
- СЭМ — сканирующая электронная микроскопия
- ТФК — токсичные формы кислорода
- ТФА — токсичные формы азота
- ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия
- УПМ — условно-патогенный микроорганизм (микроорганизмы)
- УПЭ — условно-патогенные энтеробактерии
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ЦНС — центральная нервная система
- ЦПТ — цитопатогенный тест
- ЦПХ-агар — агар с цетилпиридиния хлоридом
- ЭДД — энтеродиффицилезная диарея
- ЭДК — энтеродиффицилезный колит
- ЭДТА — этилендиаминтетраацетат
- ЭКД — энтероклостридиоз диффициле
- САМР-фактор — фактор по инициалам авторов Cristie, Atkins, Munch-Petersen
- CDC (*англ.* Communicable Disease Center) — Центр заразных болезней, США
- CA-MRSA, или cMRSA (*англ.* community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) — внебольничный метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*
- СС (*англ.* clonal complex) — клональный комплекс, а именно группа штаммов со сходными аллельными профилями: как правило, эти штаммы отличаются мутациями в 1–3 генах и имеют общего предшественника
- CD 4, 8, ... — маркеры кластера дифференцировки лейкоцитов
- CLSI (*англ.* Clinical Laboratory Standards Institute) — Институт Клинических Лабораторных Стандартов, США
- CO-MRSA (*англ.* community onset) — MRSA, выделенные во внебольничных условиях
- EUCAST (*англ.* The European Committee of Antimicrobial Susceptibility Tes-

- ting) — Европейский комитет по испытанию чувствительности к антимикробным препаратам
- HPI (*англ.* high pathogenicity island) — остров гиперпатогенности
- Hsp (*англ.* Heat shock proteins) — белки теплового шока
- IgA, IgG, IgM — иммуноглобулины классов А, G, М
- LBP (*англ.* lipopolysaccharide binding protein) — липолисахаридосвязывающий белок
- LEE (*англ.* locus enterocyte effacement) — локус сглаживания энтероцитов
- LPS — липополисахарид клеточной стенки бактерий
- MAC (*англ.* *Mycobacterium avium* intracellulare complex) — вид микобактерий, вызывающих инфекции у домашней птицы, а также у больных СПИД
- MHC (*англ.* main histocompatibility complex) — главный комплекс совместимости (ГКС)
- MLEE (*англ.* multilocus enzyme electrophoresis) — мультилокусный энзимный электрофорез
- MLST (*англ.* multilocus sequence typing) — мультилокусное секвенирование-типирование
- MLVA (*англ.* multilocus variable number tandem repeat analysis) — метод эпидемиологического типирования, основанный на изучении протяженности набора переменных фрагментов в структуре нескольких генов с использованием мультиплексной ПЦР
- MMP — (*англ.* matrix metalloproteinases) — матричные металлопротеиназы
- MR (*англ.* mannose-resistant) — маннозорезистентный: о пиях, резистентных к обработке D-маннозой
- MRSA — (*англ.* methicillin resistant) метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*
- MRSE — метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis*
- MS (*англ.* mannose-sensitive) — маннозорезистентный: о пиях, подавляемых D-маннозой
- MSG (*англ.* main superficial glycoprotein) — главный поверхностный гликопротеин пневмоциста
- NAAT (*англ.* nucleic acids amplification technology) — технологии, использующие амплификацию нуклеиновых кислот
- NCCLS (*англ.* National Committee for Clinical Laboratory Standards) — Национальный комитет клинических лабораторных стандартов, США, преемник CLSI
- NFκB (*англ.* nuclear factor kappa B) — ядерный фактор каппа В
- OF (*англ.* opalescence factor) — фактор опалесценции, мутности колоний
- PAI (*англ.* pathogenicity island) — остров патогенности
- PAS (*англ.* periodic acid schiff) — окраска
- PBP 2' (*англ.* penicillin binding protein 2') — пенициллинсвязывающий белок 2', измененный белок, имеющий слабое сродство к бета-лактамам антибиотикам и поэтому обеспечивающий жизнеспособность микроорганизма в присутствии антибиотика
- PCB (*англ.* potato-carrot-bile) — среда, картофельно-морковный желчный агар
- PCR ribotyping — риботипирование с помощью ПЦР
- PEGE (*англ.* puls-gel electrophoresis) — гель-электрофорез в пульсирующем поле

- PSM (*англ.* phenol soluble modulins) — фенол-растворимые модулины
- PTS (*англ.* pyrogenic toxins superantigen) — он же PTA_g, пирогенный токсин
- PVL — токсин Пентона-Валентайна, лейкоцидин стафилококка
- PYR — см. ПИР
- QS (*англ.* quorum sensing) — чувство кворума
- RAPD (*англ.* randomly amplified polymorphic DNA) — метод генетического типирования с применением ПЦР
- REA (*англ.* restriction endonuclease analysis) — рестрикционный анализ
- RFLP (*англ.* restriction fragment length polymorphism) — метод генотипирования на основании длин (полиморфизма) рестриктов ДНК
- SAP (*англ.* secretory aspartyl proteinase) — секреторная аспартил протеиназа
- SCC (*англ.* Staphylococcal chromosome cassette) — стафилококковая хромосомная кассета, мигрирующий (мобильный) генетический элемент, как правило, кодирующий антибиотикорезистентность
- SEA ...E и SEG... V (*англ.* staphylococcal enterotoxin) — стафилококковые энтеротоксины типов от А до Е и от G до V
- sIgA — секреторный IgA
- SIRU (*англ.* Staphylococcal interspersed repeated units) — метод эпидемиологического типирования, который основан на изучении вариабельности расположения tandemных повторов, расположенных между генами
- SLV (*англ.* *Staphylococcus* local varieties) — варианты *Staphylococcus aureus* с мелкими колониями
- SPI (*англ.* *Salmonella* pathogenicity island) — геномный «остров» патогенности сальмонелл
- SS-агар (*лат.* *Salmonella-Shigella*) — селективная среда с желчью для выделения шигелл, сальмонелл и многих др. видов
- SSR (*англ.* short sequence repeats) — короткие tandemные повторы в гене
- ST (*англ.* sequence type) — сиквенс-тип, генетический клон, представляющий набор аллелей каждого локуса секвенированных генов, согласно принятой Международной базе данных
- STEC (*англ.* shiga-toxin of *Escherichia coli*) — шига-подобный токсин *E. coli*
- TLR — (*англ.* toll-like receptor) — toll-подобный рецептор
- TSI-агар (*англ.* triple sugar iron) — трехсахарный агар, содержащий железо
- UPEC — (*англ.* uropathogenic *Escherichia coli*) — уропатогенные *E. coli*
- VISA (*англ.* vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) — *Staphylococcus aureus* с промежуточным уровнем резистентности к ванкомицину
- VNTR — (*англ.* variable number tandem repeats) — тоже, что MLVA
- VP-реакция — реакция Фогеса-Проскауэра
- VRSA (*англ.* vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) — ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus* с высоким уровнем резистентности

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ



Оппортунистические инфекции и их значение в современной структуре инфекционной патологии человека

На рубеже XX и XXI веков структура инфекционной патологии человека претерпела существенную эволюцию, обусловленную как открытием новых инфекционных агентов, так и изменением роли и удельной частоты известных ранее возбудителей. Среди неизвестных до 70–80-х годов прошлого века возбудителей инфекционных заболеваний человека прежде всего следует отметить возбудитель ВИЧ-инфекции, *Helicobacter pylori*, возбудитель болезни Лайма, легионеллы, *Chlamydomphila pneumoniae*. Еще 20–30 лет назад эти возбудители не были известны и не упоминались при анализе инфекционной патологии человека. Теперь вызываемые ими заболевания представляют собой самостоятельную, хотя и в разной степени значимую проблему здравоохранения.

Другая группа возбудителей достаточно давно известна микробиологам, вирусологам, инфекционистам, терапевтам, эпидемиологам. Это прежде всего такие хорошо известные микроорганизмы, как вирус герпеса, цитомегаловирус, токсоплазмы, пневмоцисты, синегнойная палочка, стафилококки и многие другие бактерии, вирусы, простейшие. Роль их, однако, в инфекционной патологии человека значительно изменилась, причем возросла частота таких инфекций и расширился клинический спектр их проявлений. Этому способствовали, с одной стороны, определенный прогресс в области лабораторной и клинической диагностики, с другой — антропогенная трансформация внешней среды, влияющая на условия репродукции и пути передачи инфекции, а также восприимчивость различных групп риска, обусловленная, прежде всего, разными видами иммунодефицита.

Термин «оппортунистические инфекции», впервые появившийся за рубежом, стал применяться в отечественной практике в первую очередь для характеристики инфекций, ассоциированных со СПИДом. В настоящее время под **оппортунистической инфекцией** понимают инфекционный процесс, развивающийся на фоне иммунодефицитного состояния макроорганизма и вызываемый преимущественно апатогенными микроорганизмами или микроорганизмами со слабовыраженной патогенностью.

Слово «оппортунистический» восходит к латинскому *portus*, что значит «пристанище», «пристань». *Ob portus* — нацеленность на поиск и использование подходящего пристанища. В медицинском контексте слово «оппортунистический» указывает на готовность действовать, как только складываются определенные условия. Таким образом, термин «возбудители оппортунистических инфекций» охватывает широкий спектр бактерий, вирусов, грибов, простейших, способных проявить свои патогенные свойства преимущественно на фоне нарушения механизмов защиты хозяина. Подобная ситуация возможна не только при ВИЧ-инфекции, но и при других формах выраженного иммунодефицита, встречающихся в широкой клинической практике (внутрибольничные инфекции, перинатальная и неонатальная патологии, пневмонии, постоперационные осложнения на фоне иммуносупрессивной терапии и пр.)

Возбудители оппортунистических инфекций можно охарактеризовать со следующих позиций:

- как правило, это микроорганизмы со слабовыраженной патогенностью (отсутствует «главный фактор патогенности» — токсины и другие биологически активные молекулы, определяющие патогенез инфекции);
- при нарушении механизмов защиты хозяина такие возбудители способны вызвать развитие тяжелого, часто смертельного инфекционного процесса;
- развитие инфекционного процесса нередко сопровождается необычными клиническими проявлениями и поражениями органов.

Возбудители оппортунистических инфекций образуют весьма неоднородное сообщество. Из них можно выделить несколько групп с различными уровнями патогенности, причем часто границы между группами стерты.

Первая группа. К ней относятся возбудители, способные вызвать инфекцию не только у лиц с нарушением иммунной системы и сопутствующими заболеваниями, но также у здоровых людей. В эту группу входят возбудители туберкулеза, листериоза, легионеллеза, вирусы группы герпеса, гепатитов В и С, хламидии, микоплазмы и др. На фоне сопутствующих болезней частота и тяжесть течения заболевания, вызванного оппортунистической инфекцией, более выражены, а клинические проявления более разнообразны. Так, все чаще стал встречаться урогенитальный туберкулез. Помимо поражения легких, типичных при легионеллезе и микоплазменной инфекции, для оппортунистической инфекции, вызванной легионеллами или *Mycoplasma pneumoniae* на фоне факторов риска, характерны внереспираторные клинические проявления. Или, например, помимо характерных для листерий менингита, менингоэнцефалита и сепсиса, на фоне сопутствующих заболеваний описаны такие клинические проявления оппортунистического листериоза, как эндокардит, кератоконъюнктивит, остеомиелит, пневмония, холецистит и др. (Бактериальные представители этой группы микроорганизмов описаны в Книге II настоящего Руководства.)

Во вторую группу входят практически не опасные для здорового человека микроорганизмы, которые приводят к развитию инфекции только при значительных нарушениях иммунитета. К ее типичным представителям относится комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* — возбудитель инфекции домашних птиц, став-

ший в последние годы одной из бактерий-оппортунистов, наиболее часто выявляемой у больных СПИДом. *Serratia marcescens* вызывает сепсис или абсцессы только при нарушении механизмов защиты хозяина, причем часто — это внутрибольничная инфекция. Пневмоцисты, криптоспоридии проявляют свои слабовыраженные патогенные свойства на фоне ВИЧ-инфекции или других нарушений иммунитета. В этом отношении весьма характерна эволюция взглядов на пневмоцистоз, который до 70-х годов прошлого века выявили лишь у нескольких младенцев с недостаточностью питания. Далее пневмоцистоз стал своеобразной предтечей открытия СПИДа при выявлении летальных случаев пневмоцистной пневмонии у гомосексуалистов и наркоманов в США еще до открытия собственно возбудителя ВИЧ-инфекции, и вот уже более двадцати лет он является ведущей оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных в США и Западной Европе.

Третью, «парадоксальную» группу потенциальных оппортунистов составляют вакцинные штаммы бактерий и вирусов, созданные для защиты человеческой популяции от наиболее опасных и массовых заболеваний. Однако при иммунизации детей с нарушенным иммунным статусом введение живого аттенуированного вакцинного штамма в редких случаях может быть причиной местных поражений органов или диссеминированного процесса с выраженными поствакцинальными осложнениями. При анализе подобных случаев необходимость вакцинации вступает в противоречие не с качеством используемой вакцины, на чем часто спекулируют противники массовой иммунизации, а с иммунным статусом прививаемых.

Четвертая группа — это широкий спектр микроорганизмов традиционно обозначаемых в отечественной литературе термином «условно-патогенные бактерии». Грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens* и другие энтеробактерии) и грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки) могут вызывать пневмонию, сепсис, персистирующий очаг инфекции, локальный абсцесс, воспаление кожных покровов или раневую инфекцию в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Инфекция может быть эндогенного (в результате активации микрофлоры пациента) или экзогенного (другие больные или госпитальное оборудование) происхождения. Значение этих микроорганизмов особенно велико при вспышках внутрибольничных инфекций в отделениях различного профиля: хирургических, интенсивной терапии, онкологических, урологических и др. Бактерии часто обладают множественной антибиотикорезистентностью; детерминанты резистентности циркулируют среди различных штаммов, а иногда и видов микроорганизмов (например, энтеробактерий), превращая их в настоящий бич стационаров в качестве возбудителей внутрибольничной инфекции.

Значительно возросла в последние десятилетия роль возбудителя такой социально значимой инфекции, как туберкулез в качестве микроба-оппортуниста. Помимо «традиционного» туберкулеза легких растет число случаев диссеминированного туберкулеза у больных на фоне иммуносупрессии, заболеваний крови, онкологических заболеваний, у ВИЧ-инфицированных. На фоне ВИЧ-инфекции впервые проявилось этиологическое значение нетуберкулезных микобактерий: у больных

СПИДом *M. intracellulare* вызывает диссеминированную инфекцию, поражающую желудочно-кишечный тракт, мозг и другие органы.

Для возникновения и развития оппортунистических инфекций необходимы соответствующие условия, то есть наличие в макроорганизме таких эндогенных или экзогенных факторов, которые позволили бы микробу-оппортунисту проявить слабовыраженные патогенные свойства.

Наибольшее значение для развития оппортунистической инфекции имеют изменения иммунной системы. Нарушения иммунитета являются врожденными или приобретенными. Последние могут быть связаны с:

- возрастом (оппортунистические инфекции у новорожденных и пожилых людей);
- сопутствующими заболеваниями (помимо ВИЧ-инфекции, широкий спектр заболеваний ретикулоэндотелиальной системы: лейкоз, лимфома, миелома; опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, постхирургические осложнения, прежде всего после трансплантации органов и др.);
- применением иммуносупрессивной и радиационной терапии.

Помимо нарушений иммунитета, развитию оппортунистических инфекций содействуют еще и следующие факторы:

1. Оперативное вмешательство или даже простые медицинские процедуры (внутривенная инъекция препаратов, введение катетеров, использование оборудования для респираторной терапии и пр.) способствуют проникновению микроба-оппортуниста в организм человека.

2. Применение антибиотиков широкого спектра действия способствует инфицированию резистентными к антибиотикам штаммами таких оппортунистических бактерий, как *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterococcus* или такими грибами, как *Candida*.

3. Структурные повреждения органов, тканей или систем макроорганизма в результате травмы или первичной инфекции могут приводить к развитию вторичной инфекции, вызванной микробом-оппортунистом.

4. Используемые в медицинской практике искусственные протезы, сосуды, суставы из металлических и синтетических материалов представляют собой великолепную среду для колонизации бактериями-оппортунистами в виде биопленок, устойчивых к высоким концентрациям антибиотиков.

Для столь неоднородной группы, как возбудители оппортунистических инфекций, сложно выработать единые, унифицированные подходы к **лабораторной диагностике**. Классические методы, основанные на выделении культур и их последующей идентификации, являются основными при определении «оппортунистов» — относительно просто культивируемых грамотрицательных палочек и грамположительных кокков. Однако следует учитывать, что выделение культур микробов-оппортунистов не всегда может рассматриваться как абсолютное доказательство их этиологической роли. Учитывая широкое распространение носительства большинства возбудителей оппортунистических инфекций, следует отметить, что и серологическая ретроспек-

тивная диагностика, основанная на определении иммуноглобулинов G, имеет ряд ограничений при подтверждении диагноза. Для выявления этиологического агента оппортунистической инфекции часто бывает необходимо количественное исследование — выявление предполагаемого возбудителя в диагностически значимом количестве.

Современная экспресс-диагностика многих оппортунистических инфекций основана на количественном определении антигена или ДНК возбудителя с помощью различных модификаций иммуноферментного анализа или путем исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. В настоящее время это практически основной подход для диагностики хронических и атипичных форм инфекционного процесса, вызванного микробами-оппортунистами.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что оппортунистические инфекции занимают значительное место в современной инфекционной патологии человека. Большинство возбудителей оппортунистических инфекций сами по себе, на первый взгляд, не представляют существенной опасности для человеческой популяции по сравнению с возбудителями ВИЧ-инфекции, гепатитов, диарей бактериальной или вирусной природы и пр. Однако общая для возбудителей оппортунистических инфекций способность вызывать инфекцию при нарушении механизмов защиты макроорганизма обуславливает возрастающую зависимость человеческой популяции от контактов с этими микроорганизмами.

Гетерогенность группы микробов-оппортунистов, постоянно пополняемой новыми представителями так называемых «возбудителей внезапно возникающих и возвращающихся инфекций», сапрофитными и фитопатогенными микроорганизмами в сочетании с широким спектром клинических проявлений вызываемых ими инфекций в значительной степени затрудняет своевременную этиологическую диагностику и, соответственно, этиотропную терапию инфекций этой группы. Для своевременной и надежной диагностики оппортунистических инфекций оптимальным представляется комплексный подход, основанный на сочетании традиционных культуральных и более современных иммунологических и молекулярно-генетических экспресс-методов. Не менее важным представляется и выявление потенциальных групп риска для конкретных возбудителей оппортунистических инфекций, основанное на анализе состояния иммунитета и других факторов, способствующих развитию инфекционного процесса, вызываемого данными этиологическими агентами.

Основные характеристики условно-патогенных микроорганизмов

Вторая половина XX столетия ознаменовалась появлением многочисленных инфекционных заболеваний, причиной которых являлись микробы, ранее не вызывавшие болезнь у здоровых людей.

Условно-патогенные энтеробактерии, стафилококки, стрептококки, энтерококки, грамотрицательные неферментирующие бактерии (псевдомонады, буркхолдерии, ацинетобактеры, стенотрофомонасы), хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, грибы и др. стали играть доминирующую роль в инфекционной патологии человека, в связи с тем что значительно расширилась доля этих инфекций, а также увеличился спектр клинических проявлений заболеваний, вызываемых данными возбудителями.

Условно-патогенные микроорганизмы — большая и разнородная в систематическом отношении группа микроорганизмов, которые вызывают у человека болезни при определенных условиях. Их представители встречаются среди всех представителей мира микробов: бактерий, грибов, простейших.

В современной патологии человека предполагается этиологическая роль более сотни видов условно-патогенных микробов. Патогенами высокого уровня приоритетности являются представители родов бактерий: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Hafnia*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Alcaligenes*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Actinomyces*; грибов — *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*; простейших — *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*.

2.1. Возбудители оппортунистических инфекций: вводные замечания

Возбудители оппортунистических инфекций — это в основном микроорганизмы со слабовыраженной патогенностью, а в отдельных случаях, и непатогенные микроорганизмы. При нарушении иммунитета у отдельных лиц групп риска эти микроорганизмы

способны вызывать тяжелую инфекцию, часто приводящую к летальному исходу. При этом развитие инфекционного процесса нередко связано с необычными клиническими проявлениями, что затрудняет своевременную диагностику инфекционного заболевания.

В медицинской литературе широкое применение получил термин **условно-патогенные микробы (УПМ)** (синонимы: **потенциально-патогенные, микробы-оппортунисты**). Под этим термином подразумеваются микробы с низкой степенью патогенности для человека или проявляющие свои патогенные свойства только при определенных условиях, например при снижении иммунного статуса организма. Наименование «условно-патогенные микробы» лишь в ограниченной степени отражает суть дела. Так, индекс контагиозности не достигает единицы даже в случае облигатно-патогенных возбудителей. Иными словами, не у всех заразившихся чумой, оспой, холерой, гистоплазмозом, геморрагической лихорадкой Эбола, Марбурга или иной особо опасной инфекцией развивается тяжелая клиническая картина болезни. Для возникновения инфекционного процесса с клинической манифестацией как для условно-патогенных, так и патогенных микробов требуются определенные условия. Таким образом, четкой грани между патогенными и условно-патогенными микроорганизмами не существует.

2.2. Характеристика приоритетных возбудителей оппортунистических инфекций

Грамотрицательные бактерии являются широко распространенной группой микроорганизмов, часто вызывающих тяжелые клинические формы инфекции — пневмонию и сепсис, которые нередко являются причиной смерти больных. Инфекция может иметь эндогенное происхождение, что наиболее часто встречается во внебольничных условиях. Экзогенное происхождение более характерно при возникновении инфекции в больничных условиях, когда госпитальные штаммы проникают в организм больного и вызывают инфекционный процесс контактно-бытовым, воздушно-капельным путем, через медицинское оборудование (катетеры, аппараты искусственного дыхания, сердца, почек), медикаменты. В таких случаях значение этих микроорганизмов особенно велико, так как создается вероятность вспышек внутрибольничных инфекций в стационарах различного профиля: хирургических, ожоговых, онкологических, урологических отделениях, отделениях реанимации и интенсивной терапии, отделениях недоношенных новорожденных и др. Инфекционные заболевания, вызываемые госпитальными штаммами, нередко трудно поддаются лечению, так как возбудители характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам. Антибиотикорезистентность часто бывает обусловлена включением в геном R-плазмид, содержащих гены устойчивости к антимикробным химиотерапевтическим препаратам. Конъюгативные R-плазмиды могут «горизонтально» передаваться от вида к виду бактерий, циркулирующих в стационарах. Большую опасность представляют грамотрицательные неферментирующие бактерии — *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *A. baumannii*, которые обладают природной устойчивостью ко многим анти-

микробным препаратам. Устойчивость к 10–15 антибиотикам разных классов для этих возбудителей является часто встречающимся признаком.

Среди других грамотрицательных бактерий, несомненно, значимыми являются: *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, особенно часто проявляющие свой патогенный потенциал в отделениях недоношенных новорожденных, вызывая вспышки внутрибольничных инфекций (пневмонии и сепсиса), и в урологических отделениях, являясь причиной пиелонефритов, циститов, уретритов; кишечная палочка с широким диапазоном клинических проявлений — от инфицирования раневых поверхностей (в отделениях гнойной хирургии) до пневмоний и сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии, трансплантологии; легионеллы, вызывающие тяжелую пневмонию, часто с летальным исходом у иммунокомпрометированных лиц или на фоне терапии иммунодепрессантами.

Среди грамположительных бактерий наиболее значимыми патогенами являются стафилококки и энтерококки, микобактерии туберкулеза и быстрорастущие микобактерии *avium-intracellulare*. Эти грамположительные бактерии являются распространенными возбудителями оппортунистических инфекций. Они вызывают тяжелые пневмонии, сепсис, персистирующие очаги инфекции, гнойно-воспалительные заболевания (абсцессы, фурункулы, карбункулы и др.).

Условно-патогенным микроорганизмам присущ ряд биологических особенностей, отличающих их от истинных возбудителей инфекционных заболеваний.

2.3. Характерные особенности возбудителей оппортунистических инфекций

Условно-патогенные микроорганизмы — возбудители оппортунистических инфекций — обладают определенными биологическими свойствами, которые отличают их от истинно патогенных микроорганизмов. Среди наиболее значимых биологических свойств условно-патогенных микроорганизмов следует отметить следующие.

Пластичность генома. Возбудители оппортунистических инфекций бактериальной природы, как правило, имеют чрезвычайно пластичный геном, который характеризуется наличием в нем участков для рекомбинации, то есть резерва изменчивости бактерий, дополнительного генетического материала в виде профагов и эписом. Профаги и эписомы во многих случаях содержат гены факторов патогенности и антибиотикоустойчивости.

Например, геном возбудителя оппортунистической инфекции *B. cereus* является необычно большим, сложным и чрезвычайно варибельным. Он более чем в четыре раза превышает геном *H. influenzae*, в два раза — геном *E. coli* и в полтора раза — геном *P. aeruginosa*. Геном *B. cereus* состоит из трех кольцевых репликонов. В составе генома обнаружены многочисленные (около 25) вставочные последовательности. Благодаря такому необычному геному штаммы *B. cereus* способны существовать и размножаться в различных экологических нишах окружающей среды и являться патогенами как растений, так и животных и человека. Наличие многочисленных

вставочных последовательностей и нескольких кольцевых репликонов обеспечивает широкие адаптационные возможности для *B. cereacia*, позволяющие микробу существовать в различных экологических нишах, а также использовать любые химические соединения в качестве источника питания. В качестве источников углеводов и энергии *B. cereacia* способна метаболизировать такие соединения, как пенициллин и октопин. Необычное строение генома может способствовать осуществлению с высокой частотой гомологичной и негомологичной генетических рекомбинаций. Высокая частота рекомбинаций обуславливает генетическую гетерогенность популяции *B. cereacia*. Возникающие геномные перестройки и мутации бактерии создают основу для спонтанных пульсирующих эволюционных рывков, то есть быстрых переходов от сапрофитического существования в почве до паразитического — возбудителя внебольничных и внутрибольничных оппортунистических инфекций. Подобный механизм следует рассматривать как радикальную, быструю адаптацию микроорганизма при смене экологических ниш.

Наличие пластичного генома позволяет возбудителям оппортунистических инфекций быть подготовленным к существованию фактически в любой экологической нише, включая организм человека. Для многих возбудителей оппортунистических инфекций человек является случайным, а не основным, местом обитания.

Устойчивость к антимикробным препаратам. Одной из главных проблем мирового здравоохранения являются микроорганизмы, устойчивые к антимикробным лекарственным препаратам. Именно антибиотикорезистентные микроорганизмы в значительной части случаев принадлежат к возбудителям оппортунистических инфекций, особенно внутрибольничных. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *B. cereacia*), стафилококки и некоторые другие виды бактерий в настоящее время выработали механизмы, обеспечивающие им устойчивость фактически ко всем доступным для лечения современным антимикробным химиотерапевтическим препаратам.

Действие антимикробных химиотерапевтических препаратов может блокироваться вследствие:

- 1) инактивации препарата определенными ферментами бактерий;
- 2) образования альтернативных метаболических путей;
- 3) активного выведения молекул попавшего в клетку препарата;
- 4) уменьшенного поступления препарата в клетку;
- 5) изменения мишени действия препарата в клетке бактерии.

Любой из перечисленных механизмов устойчивости детерминируется генами. Во многих случаях гены антибиотикорезистентности локализованы на конъюгативных R-плазмидах, реже — входят в состав трансдуцирующих бактериофагов, и способны как к внутривидовому, так и к межвидовому обмену среди циркулирующих в стационарах и среди населения штаммов возбудителей оппортунистических инфекций.

Интенсивное использование антимикробных химиотерапевтических препаратов для лечения больных привело к развитию у бактерий (особенно у тех, что циркулируют в больницах) устойчивости к антибактериальным препаратам. Сложилась такая ситуация, когда для лечения инфекционных заболеваний, вызванных некоторы-

ми видами бактерий (например, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*), фактически невозможно подобрать доступный антибиотик, к которому данные микроорганизмы оказались бы чувствительными.

Ряд возбудителей оппортунистических инфекций способны формировать биопленки — объединенные скопления клеток возбудителя, процессы жизнедеятельности которых управляются единым генетическим механизмом. Формирование биопленок позволяет микроорганизму длительное время сохраняться в больничной среде на поверхности медицинских приборов, оборудования, мебели, на стенах помещений, а также быть устойчивыми к антимикробным препаратам в концентрации, в 100 и более раз превышающей МИК для отдельной бактериальной клетки. Биопленки способны формировать как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии. Типичным представителем среди грамотрицательных бактерий является *P. aeruginosa*. Она занимает одно из ведущих мест в этиологической структуре внутрибольничных инфекций большинства отделений стационара — реанимации и интенсивной терапии, ожоговых, урологических, сердечно-сосудистых, отделений новорожденных, центров муковисцидоза и др. У синегнойной палочки, как и у других представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий, процессы формирования биопленки, а также продукция факторов патогенности управляются общей системой *чувство кворума* (Quorum sensing) — QS. При этом системы QS у различных представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* и *B. cepacia*) весьма сходны. Благодаря этому при развитии смешанной инфекции происходит усиление патогенных свойств обоих возбудителей. Такая смешанная инфекция носит более тяжелое клиническое течение.

У 1/3 клинических штаммов *B. cepacia*, выделенных от больных отделений реанимации и интенсивной терапии, хирургических отделений, отсутствует один из двух генов, входящих в систему QS. Такие штаммы не проявляют свои патогенные свойства при моноинфекции. В случае развития смешанной инфекции в ассоциации с *P. aeruginosa* функцию недостающего гена выполняет система QS *P. aeruginosa*. Такой штамм *B. cepacia* начинает проявлять свои патогенные свойства. В связи с этим при оппортунистических инфекциях, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, при одновременном выделении ассоциации, состоящей из двух или нескольких видов микроорганизмов, чрезвычайно важным становится выявление истинного возбудителя заболевания (в данном примере — *P. aeruginosa*).

Факторы патогенности возбудителей оппортунистических инфекций. В отличие от истинно патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний, где патогенез заболевания и основные факторы патогенности возбудителя достаточно хорошо изучены, для условно-патогенных микроорганизмов принято относить к факторам патогенности довольно большое количество морфологических структур и химических соединений, которые принимают участие в жизнедеятельности микроорганизма на разных этапах той или иной формы инфекционного процесса у человека. Факторы патогенности чаще всего рассматриваются в соответствии со стадиями инфекционного процесса. Принято выделять факторы прикрепления — присоединения к тканям и органам организма (пили, адгезины); факторы инвазии

(чаще всего различные ферменты агрессии — протеазы, гиалуронидазы, лецитиназы и др.); факторы повреждения тканей или нарушения ферментативных путей (гемолизины, токсины); факторы, оказывающие иммунодепрессивное или иммуномодулирующее влияние на иммунную систему организма. Среди более чем нескольких десятков потенциальных факторов патогенности, выделяемых исследователями для таких условно-патогенных микроорганизмов как *P. aeruginosa* или *S. aureus*, ни один из клинических штаммов, выделенных от больного с оппортунистической инфекцией, не содержит генов, детерминирующих продукцию абсолютно всех факторов патогенности. В каждом отдельном случае клинический изолят продуцирует определенные, но далеко не все описанные для данного вида факторы патогенности, чем и может объясняться незначительная тяжесть заболевания и большое разнообразие клинических проявлений болезни, вызываемой условно-патогенными микроорганизмами, в отличие от инфекционных заболеваний, вызываемых истинно патогенными микроорганизмами, для которых характерна гораздо более определенная клиническая картина.

Характерной особенностью возбудителей оппортунистических инфекций является то, что эти потенциальные факторы патогенности представлены у условно-патогенных микроорганизмов в нескольких вариантах, как бы «на все случаи жизни». Например, *B. cepacia* способна продуцировать пять различных типов пилей, которые обеспечивают адгезию к тканям или клеткам растений, животных и человека. У больных с мукковисцидозом при осложнении основного заболевания оппортунистической инфекцией, вызванной *B. cepacia*, бактерии прикрепляются к эпителию легких с помощью канатных пилей. Канатные пили детерминированы геном *cbl*. В то же время экспрессия генов, ответственных за продукцию пилей других типов, отсутствует. При попадании в другие условия, например, при культивировании бактерий *in vitro* на плотной или жидкой питательной среде экспрессируются другие типы пилей, но не канатные пили.

Факторами инвазии являются различные протеазы. Условно-патогенные микроорганизмы способны продуцировать протеазы, характеризующиеся различной ферментативной специфичностью. При попадании в одни условия микроорганизм продуцирует соответствующий тип протеазы, позволяющий ему распространяться в тканях и органах. В других условиях экспрессируются другие типы протеаз и ферментов инвазии. К факторам, приводящим к повреждению органов, тканей и клеток, относятся гемолизины. В отношении данных факторов патогенности наблюдается аналогичная закономерность — способность одного микроорганизма продуцировать несколько гемолизин, обладающих различными механизмами действия. *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *B. cepacia*, *E. coli*, *K. pneumoniae* способны продуцировать различные типы гемолизин. В результате, в зависимости от места и объема повреждения органов и тканей, клинические проявления оппортунистической инфекции обычно характеризуются гораздо большим количественным и качественным разнообразием, чем в случае инфекции, вызываемой истинно патогенными микроорганизмами.

Характерным признаком возбудителей оппортунистических инфекций является то, что потенциальные факторы патогенности, а также устойчивость к антимикробным

препаратам, в большинстве случаев детерминируются генами, локализованными на внехромосомных мобильных генетических элементах (плазмидах, транспозонах, профагах), способных передаваться как между представителями одного вида, так и между микроорганизмами разных видов, обычно близкородственными. Поэтому инфекционные осложнения, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, часто имеют сходную клиническую картину, обусловленную не столько снижением иммунного статуса, сколько действием однотипных факторов патогенности, которые детерминируются генами, локализованными на внехромосомных мобильных генетических элементах.

2.4. Возбудители оппортунистических внутрибольничных инфекций

Этиология внутрибольничных инфекций, прежде всего, зависит от локализации процесса и особенностей госпитальной микрофлоры в каждом конкретном стационаре. В подавляющем большинстве случаев (более 90%) внутрибольничные инфекции имеют бактериальную этиологию. Не следует также упускать из внимания грибы и вирусы. Особая группа возбудителей внутрибольничных инфекций – патогенные простейшие, имеющие свой путь передачи: через воду, предметы обихода, грязные руки.

С начала эры антибиотикотерапии можно проследить эволюцию ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций. На заре эры антибиотикотерапии внутрибольничные инфекции были обусловлены преимущественно стафилококками и хорошо поддавались лечению пенициллинами. Затем появились госпитальные штаммы стафилококков, продуцирующих β-лактамазу (пенициллиназу). Для борьбы с такими госпитальными штаммами стафилококков стали применять β-лактамазоустойчивые антибиотики. На следующем этапе проблемными патогенами внутрибольничных инфекций становятся метициллинорезистентные стафилококки (MRSA, MRSE) и грамотрицательные бактерии. В конце 60-х, начале 70-х годов важную роль в качестве этиологического фактора внутрибольничных инфекций приобретают представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*). В 1975–1980 годы появились госпитальные штаммы мультирезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Среди ацинетобактерий в настоящее время одним из приоритетных патогенов внутрибольничных инфекций в клиниках всего мира является *A. baumannii*, который за свои биологические свойства в зарубежной литературе нередко образно называют «граммотрицательным MRSA».

В последние десятилетия в этиологии внутрибольничных инфекций существенно возросла роль резистентных к антибиотикам штаммов бактерий. В значительной степени это является следствием бесконтрольного и широкого профилактического применения антибактериальных препаратов, следствием нерационального назначения эмпирической терапии внутрибольничных инфекций.

Приоритетными патогенами внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, по данным NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) и европейских специалистов, являются коагулазонегативные стафилококки,

S. aureus, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* По данным некоторых исследований, три наиболее распространенных грамположительных патогена (*S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки и энтерококки) являются этиологическими факторами 34% всех внутрибольничных инфекций, а четыре грамотрицательных патогена (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*) дают 32%.

Особое внимание заслуживают MRSA (метициллинорезистентный золотистый стафилококк), VRE (ванкомицинорезистентный энтерококк), бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), фторхинолонорезистентные штаммы *P. aeruginosa*, флуконазолорезистентные штаммы *Candida spp.* Эти микроорганизмы начинают лидировать в этиологии внутрибольничных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на возрастание роли грамположительных бактерий и грибов в этиологии внутрибольничных инфекций, проблемными патогенами, по-прежнему, остаются грамотрицательные аэробные бактерии семейства энтеробактерий и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, ацинетобактеры и др.). По данным многоцентрового исследования за состоянием антибиотикорезистентности грамотрицательных патогенов внутрибольничных инфекций, проведенного в 1995–1996 годах в 10 отделениях реанимации и интенсивной терапии России, проблемными патогенами внутрибольничных инфекций являлись: *P. aeruginosa* (28,8%), *E. coli* (21,4%), *K. pneumoniae* (16,7%), *Proteus mirabilis* (9,7%), *Enterobacter spp.* (8,2%) и *Acinetobacter spp.* (7,7%), которые в сумме составляли 92,5% всех изолированных штаммов. В этиологической структуре внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии ведущая роль принадлежит стафилококкам и грамотрицательным бактериям.

Устойчивость грамотрицательных бактерий непосредственно влияет на результаты лечения. Возникновение у госпитальных штаммов *Enterobacter spp.* устойчивости к цефалоспорином II поколения сопровождается достоверным увеличением летальности, а также длительности госпитализации и стоимости лечения в 1,5 раза. Сходные результаты показаны для инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС: увеличение летальности в 1,7 раза, длительности госпитализации в 1,6 раза и стоимости лечения в 3 раза. Возникновение устойчивости у *P. aeruginosa* на фоне антибактериальной терапии сопровождалось трехкратным повышением риска летальности от инфекции и девятикратным повышением риска развития вторичной бактериемии.

Заключение

Структура инфекционной заболеваемости оставалась относительно стабильной в течение многих лет. Она начала существенно меняться во второй половине XX столетия. Это привело к открытию новой группы инфекционных болезней, названных оппортунистическими инфекциями. Ранее соответствующие микроорганизмы считались условно-патогенными. Новая группа заболеваний — оппортунистические инфек-

ции — привела к пониманию того, что в патогенезе большинства инфекционных заболеваний участвуют оба организма — и возбудитель, и восприимчивый макроорганизм. От степени восприимчивости макроорганизма зависит исход этого взаимодействия, который может выражаться как в элиминации возбудителя, так и в колонизации им организма хозяина.

Колонизация в зависимости от степени восприимчивости организма может выражаться либо в виде «здорового» носительства, либо в развитии инфекционного заболевания. В зависимости от степени восприимчивости организма инфекционное заболевание может ограничиваться местной воспалительной реакцией, или же генерализацией с тяжелым клиническим течением и с вероятностью летального исхода.

Возбудители оппортунистических инфекций обычно не представляют никакой опасности для лиц с нормальным иммунным статусом. Они способны к обитанию в различных экологических нишах, поэтому их генетический аппарат содержит гены, которые необходимы для пребывания в определенной среде обитания. Эти гены начинают экспрессироваться только тогда, когда микроорганизм переходит в эту среду обитания. Возбудители оппортунистических инфекций нередко характеризуются пластичным геномом. Это выражается в том, что геном обычно состоит из хромосомы и, в некоторых случаях, ряда дополнительных репликаонов (плазмид, профагов), в состав которых включены разнообразные вставочные последовательности и транспозоны, являющиеся идеальными участками для рекомбинации и соответственно изменчивости возбудителя. Пластичность генома стимулируется способностью многих возбудителей оппортунистических инфекций обмениваться дополнительным генетическим материалом посредством «горизонтальной» передачи как внутри вида, так и между видами и даже родами. В больничной среде в каждом отделении формируется пул генов, представляющий собой сумму геномов всех возбудителей, циркулирующих в данном конкретном отделении. При этом доминирующие виды наиболее активно используют этот пул генов и, следовательно, являются наиболее приспособленными к существованию во внутрибольничной среде.

Существует определенная избирательность условно-патогенных микроорганизмов к отделениям специализированной помощи ЛПУ. Причин такой избирательности несколько. Основной причиной является, вероятно, тип специализированной медицинской помощи, который, можно предположить, избирательно селекционирует определенные виды возбудителей к контингенту наиболее чувствительных к определенным видам возбудителей пациентов — например, уропатогены к контингенту больных с инфекциями мочевыводящих путей.

Многообразные потенциальные факторы патогенности, продуцируемые многими возбудителями оппортунистических инфекций, позволяют им вызывать разнообразные формы инфекционных заболеваний — от локального процесса до генерализованного. При этом в одних случаях микроорганизмы продуцируют некий набор факторов патогенности, тогда как в других — экспрессируются совершенно другие факторы патогенности.

**МИКРООРГАНИЗМЫ —
ВОЗБУДИТЕЛИ
ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ
И ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ
ИНФЕКЦИЙ**



1. Грамположительные и грамотрицательные аэробные и факультативно-анаэробные бактерии

Грамположительные бактерии

1.1. Род *Staphylococcus*

Согласно данным современной геносистематики, род *Staphylococcus* вместе с родами *Gamella*, *Macrococcus* и *Salinococcus* образует семейство *Staphylococcaceae*. Семейство входит в порядок *Bacilles*, которое относят к классу *Bacilli*, типу бактерий с плотной клеточной стенкой, или *Firmicutes*. Филогенетически наиболее близкими к роду *Staphylococcus* являются род *Bacillus* из семейства *Bacillaceae*, а также представители семейства *Listeriaceae*.

Впервые род *Staphylococcus* был описан в 1884 г. Фридрихом Розенбахом (Anton Julius Friedrich Rosenbach). Критериями для идентификации рода послужили морфология микробных клеток и тип клеточного деления. На основании пигментации колоний, образующихся на плотной питательной среде, Rosenbach разделил его на два вида: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus albus* (позднее — *Staphylococcus epidermidis*). Это разделение на два вида просуществовало довольно долго, вплоть до 70-х годов прошлого века, когда А. С. Baird-Parker выделил еще один вид — *Staphylococcus saprophyticus*. Однако уже к концу 20-го века, согласно определителю Бёрджи, опубликованному в 2001 г., было описано более 20 видов стафилококков.

На протяжении всего 20-го века классификационное положение рода многократно изменялось. Его относили то к семейству *Streptococcaceae*, то к семейству *Micrococcaceae*. Со второй половины 20-го века, когда на смену классификационных схем, основанных на морфологических, физиологических и биохимических свойствах микроорганизмов, пришли схемы, основанные на результатах, главным образом, генетических исследований, положение рода было пересмотрено. На основании данных об особенностях строения микробной клетки, состава клеточной стенки, содержания G+C, род был исключен из семейства *Micrococcaceae*. Результаты ДНК-ДНК гибридизации, определение величины геномов, а также сходство последовательности 16S

рРНК позволили ряд видов, которые в середине 80-х годов были отнесены к стафилококкам (*Staphylococcus bovis*, *Staphylococcus carouzelicus*, *Staphylococcus equiperdicus*) выделить в самостоятельный род — *Macrococcus*. Тем не менее, номенклатура видов, образующих род *Staphylococcus*, особенно в последние годы, существенно расширилась.

Одним из ключевых критериев для дифференциации видов с конца 80-х годов XX века является тест ДНК-ДНК гибридизации, т.е. реассоциации цепей ДНК, проводимый при оптимальных или жестких условиях. Представители одного вида проявляют высокую степень реассоциации ДНК, которая превышает 70% в оптимальных условиях. К концу 2011 г., согласно реестру с установленными названиями прокариот, род *Staphylococcus* насчитывал около 70 самостоятельных таксонов, включая 46 видов, в 11 из которых дополнительно выделены 2–4 подвида.

Приводим номенклатуру рода *Staphylococcus* по состоянию на октябрь 2011 года (см. www.bacterio.net).

1. *Staphylococcus arlettae*; K. H. Schleifer *et al.* 1985, sp. nov.
2. *Staphylococcus aureus*; F. J. Rosenbach 1884 (Approved Lists 1980), species.
- 2a. *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius*; R. De La Fuente *et al.* 1985, subsp. nov.
- 2b. *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*; F. J. Rosenbach 1884, subsp. nov.
3. *Staphylococcus auricularis*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1983, sp. nov.
4. *Staphylococcus capitis*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975 (Approved Lists 1980), species.
5. *Staphylococcus capitis* subsp. *capitis*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975, subsp. nov.
- 5a. *Staphylococcus capitis* subsp. *urealyticus*; corrig. T. L. Bannerman and W. E. Kloos 1991, subsp. nov.
6. *Staphylococcus caprae*; L. A. Devriese *et al.* 1983, sp. nov.
7. *Staphylococcus carnosus*; K. H. Schleifer and W. Fischer 1982, sp. nov.
- 7a. *Staphylococcus carnosus* subsp. *carnosus*; K. H. Schleifer and W. Fischer 1982, subsp. nov.
- 7b. *Staphylococcus carnosus* subsp. *utilis*; A. J. Probst *et al.* 1998, subsp. nov.
8. *Staphylococcus caseolyticus* (*ex* Evans 1916); K. H. Schleifer *et al.* 1982, nom. rev., comb. nov.
9. *Staphylococcus chromogenes* (L. A. Devriese *et al.* 1978); V. Hájek *et al.* 1987, comb. nov.
10. *Staphylococcus cohnii*; K. H. Schleifer and W. E. Kloos 1975 (Approved Lists 1980), species.
- 10a. *Staphylococcus cohnii* subsp. *cohnii*; K. H. Schleifer and W. E. Kloos 1975, subsp. nov.
- 10b. *Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticus*; corrig. W. E. Kloos and J. F. Wolfshohl 1991, subsp. nov.
11. *Staphylococcus condimenti*; A. J. Probst *et al.* 1998, sp. nov.
12. *Staphylococcus delphini*; P. E. Varaldo *et al.* 1988, sp. nov.
13. *Staphylococcus devriesei*; K. Supré *et al.* 2010, sp. nov.
14. *Staphylococcus epidermidis*; (C. E. A. Winslow & A. R. Winslow 1908) A. C. Evans 1916 (Approved Lists 1980), species.

15. *Staphylococcus equorum*; K. H. Schleifer *et al.* 1985, sp. nov.
- 15a. *Staphylococcus equorum* subsp. *equorum*; K. H. Schleifer *et al.* 1985, subsp. nov.
- 15b. *Staphylococcus equorum* subsp. *linens*; R. B. Place *et al.* 2003, subsp. nov.
16. *Staphylococcus felis*; S. Igimi *et al.* 1989, sp. nov.
17. *Staphylococcus fleurettii*; C. Vernozy-Rozand *et al.* 2000, sp. nov.
18. *Staphylococcus gallinarum*; L. A. Devriese *et al.* 1983, sp. nov.
19. *Staphylococcus haemolyticus*; K. H. Schleifer and W. E. Kloos 1975 (Approved Lists 1980), species.
20. *Staphylococcus hominis*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975 (Approved Lists 1980), species.
- 20a. *Staphylococcus hominis* subsp. *hominis*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975, subsp. nov.
- 20b. *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus*; W. E. Kloos *et al.* 1998, subsp. nov.
21. *Staphylococcus hyicus*; (Sompolinsky 1953) L. A. Devriese *et al.* 1978 (Approved Lists 1980), species.
- 21a. *Staphylococcus hyicus* subsp. *chromogenes*; L. A. Devriese *et al.* 1978 (Approved Lists 1980), subspecies.
- 21b. *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*; (Sompolinsky 1953) L. A. Devriese *et al.* 1978 (Approved Lists 1980), subspecies.
22. *Staphylococcus intermedius*; V. Hájek 1976 (Approved Lists 1980), species.
23. *Staphylococcus kloosii*; K. H. Schleifer *et al.* 1985, sp. nov.
24. *Staphylococcus lentus*; (W. E. Kloos *et al.* 1976) K. H. Schleifer *et al.* 1983, comb. nov.
25. *Staphylococcus lugdunensis*; J. Freney *et al.* 1988, sp. nov.
26. *Staphylococcus lutrae*; T. J. Foster *et al.* 1997, sp. nov.
27. *Staphylococcus massiliensis*; M. Al Masalma *et al.* 2010, sp. nov.
28. *Staphylococcus microti*; D. Nováková *et al.* 2010, sp. nov.
29. *Staphylococcus muscae*; V. Hájek *et al.* 1992, sp. nov.
30. *Staphylococcus nepalensis*; J. Spargser *et al.* 2003, sp. nov.
31. *Staphylococcus pasteurii*; O. Chesneau *et al.* 1993, sp. nov.
32. *Staphylococcus pettenkoferi*; K. Trülzsch *et al.* 2007, sp. nov.
33. *Staphylococcus piscifermentans*; S. Tanasupawat *et al.* 1992, sp. nov.
34. *Staphylococcus pseudintermedius*; L. A. Devriese *et al.* 2005, sp. nov.
35. *Staphylococcus pulvereri*; J. Zakrzewska-Czerwińska *et al.* 1995, sp. nov.
36. *Staphylococcus rostri*; A. Riesen and V. Perreten 2010, sp. nov.
37. *Staphylococcus saccharolyticus*; (E. L. Foubert and H. C. Douglas 1948) R. Kilpper-Bälz and K. H. Schleifer 1984, comb. nov.
38. *Staphylococcus saprophyticus*; (R. W. Fairbrother 1940) C. Shaw *et al.* 1951 (Approved Lists 1980), species.
- 38a. *Staphylococcus saprophyticus* subsp. *bovis*; V. Hájek *et al.* 1996, subsp. nov.
- 38b. *Staphylococcus saprophyticus* subsp. *saprophyticus*; (R. W. Fairbrother 1940) C. Shaw *et al.* 1951, subsp. nov.
39. *Staphylococcus schleiferi*; J. Freney *et al.* 1988, sp. nov.

- 39a. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*; S. Igimi *et al.* 1990, subsp. nov.
39b. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *schleiferi*; J. Freney *et al.* 1988, subsp. nov.
40. *Staphylococcus sciuri*; W. E. Kloos *et al.* 1976 (Approved Lists 1980), species.
40a. *Staphylococcus sciuri* subsp. *carnaticus*; W. E. Kloos *et al.* 1997, subsp. nov.
40b. *Staphylococcus sciuri* subsp. *lentus*; W. E. Kloos *et al.* 1976 (Approved Lists 1980), subspecies.
40c. *Staphylococcus sciuri* subsp. *rodentium*; W. E. Kloos *et al.* 1997, subsp. nov.
40d. *Staphylococcus sciuri* subsp. *sciuri*; W. E. Kloos *et al.* 1976 (Approved Lists 1980), subspecies.
41. *Staphylococcus simiae*; R. Pantucek *et al.* 2005, sp. nov.
42. *Staphylococcus simulans*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975 (Approved Lists 1980), species.
43. *Staphylococcus succinus*; L. H. Lambert *et al.* 1998, sp. nov.
43a. *Staphylococcus succinus* subsp. *casei*; R. B. Place *et al.* 2003, subsp. nov.
43b. *Staphylococcus succinus* subsp. *succinus*; L. H. Lambert *et al.* 1998, subsp. nov.
44. *Staphylococcus vitulinus* corrig.; J. A. Webster *et al.* 1994, sp. nov.
45. *Staphylococcus warneri*; W. E. Kloos and K. H. Schleifer 1975 (Approved Lists 1980), species.
46. *Staphylococcus xylosus*; K. H. Schleifer and W. E. Kloos 1975 (Approved Lists 1980), species.

Основной экологической нишей для стафилококков являются кожные покровы и слизистые оболочки человека и теплокровных животных, однако стафилококки могут быть изолированы и из пищевых продуктов. Одним из ключевых факторов патогенности стафилококков, имеющих таксономическую значимость, является способность коагулировать плазму крови, которая обусловлена продукцией внеклеточно секретируемого протеина с молекулярной массой около 44 kDa. Взаимодействуя с протромбином, плазмокоагулаза активирует процесс превращения фибриногена в фибрин. Образовавшийся сгусток защищает микробные клетки от действия бактерицидных факторов макроорганизма и обеспечивает благоприятную среду для их размножения. На основании этого критерия род делят на две большие группы: коагулазоположительные стафилококки, т. е. обладающие способностью свертывать плазму, и коагулазоотрицательные. В настоящее время к числу коагулазоположительных относят 7 видов: *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. hyicus*, *S. lutrae*, *S. delphini*, *S. pseudintermedius*. В этой связи необходимо отметить, что тест на наличие коагулазной активности перестает быть дифференциально-диагностическим, позволяющим отличить именно *S. aureus* от остальных представителей рода.

Стафилококки проявляют гостальную специфичность, однако точные молекулярные механизмы этой специфичности до настоящего времени не известны. Вместе с тем доказана возможность передачи штаммов некоторых видов стафилококка от человека сельскохозяйственным и домашним животным, а также случаи заражения человека от животных.

Для многих представителей рода характерен выраженный дуализм. С одной стороны, они комменсалы и являются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек человека и млекопитающих, с другой — способны вызывать широкий круг заболеваний у своих хозяев. Некоторые виды могут вызвать заболевания не только у млекопитающих, но и у птиц и рептилий.

1.1.1. Морфологические и культурально-биохимические свойства представителей рода *Staphylococcus*

Стафилококки — грамположительные микроорганизмы сферической формы, диаметром 0,5–3,5 мкм, которые делятся в нескольких плоскостях, что приводит к формированию правильных или неправильных пакетов, при микроскопии окрашенных мазков напоминающих виноградные грозди. Они неподвижны и не образуют спор. Стафилококки хорошо растут как на простых, так и на селективных и неселективных средах отечественного и зарубежного производства, образуют неодинаковые, пигментированные или непигментированные, колонии, иногда в зависимости от состава среды. Для выделения стафилококков обычно используют агаризованные среды: маннит-солевой агар, маннит-солевой агар с добавлением желтка, молока, колумбийский агар с добавками колистина и налидиксовой кислоты (СНА), агар Baird-Parker с добавлением яичного желтка и теллурита калия (Кн. II, с. 1042). Эти среды ингибируют рост грамотрицательных, а также многих грамположительных бактерий, и разработаны для дифференциации *S. aureus* и других представителей рода. Однако открытие других видов, по своим культуральным и биохимическим свойствам схожих с *S. aureus*, делают такую идентификацию лишь ориентировочной. Продолжительность инкубации на селективных средах составляет 48–72 часа при 35–37°C. Колонии всех описанных видов и подвидов могут быть различимы на триптиказо-соевом агаре, особенно при использовании для сравнения контрольных штаммов соответствующих таксонов. Пигментированные колонии обычно имеют кремово-желтую, желтую, лимонно-желтую, желто-оранжевую или оранжевую окраску. У некоторых штаммов *S. epidermidis*, *S. intermedius* и *S. lentus* колонии могут быть иметь слабо-фиолетовый, розоватый или коричневатый оттенок. Представители анаэробного вида *S. saccharolyticus* и подвида *S. aureus* subsp. *anaerobius* хорошо растут на указанной выше неселективной среде в анаэробных, и плохо — в аэробных условиях. Колонии одного и того же штамма обычно сходны по размеру, консистенции, профилю, блеску, цвету пигмента, но некоторые штаммы могут иметь два и более морфотипа. Механизм этого явления еще не достаточно изучен, особенно для *S. epidermidis*. Одно из возможных объяснений этого феномена — варибельность экспрессии оперона *ica* — генного кластера, продуцирующего экстрацеллюлярный адгезин РІА, участвующий в формировании биопленок.

Штаммы *S. aureus* могут образовывать несколько необычных морфотипов: к их числу относят характер роста некоторых инкапсулированных штаммов, L-формы и варианты с мелкими колониями (англ. — small colony variants, или сокращенно

SLV). Последние характеризуются медленным ростом, отсутствием пигмента, сниженной скоростью утилизации углеводов. Выделяют два класса SLV на основе способности сохранять морфологию колоний или возвращаться к дикому фенотипу после ряда последовательных пересевов на плотной питательной среде. По-видимому, SLV представляет собой маленькую субпопуляцию микроорганизма, ставшую ауксотрофной в результате мутации в генах, вовлеченных в транспортную цепь электронов.

Большинство представителей рода обладают каталазной активностью и являются факультативными анаэробами, т.е. растут лучше в аэробных условиях, за исключением *S. aureus* подвида *anaerobius* и *Staphylococcus saccharolyticus*. Температурный оптимум роста 35°C — 40°C. Клеточная стенка содержит два главных компонента — пептидогликан и связанные с ним тейхоевые и липотейхоевые кислоты. Пептидогликан является основным структурным полимером клеточной стенки и играет ключевую роль в поддержании сферической формы микробной клетки. Это гетерополимер, образованный гликановыми цепями, сшитыми короткими пептидами. Гликановые мотивы составлены из чередующихся, связанных между собой единиц N-ацетилглюкозамина и его деривата N-ацетилмурамовой кислоты. Показано, что у представителей большинства видов, в отличие от *S. aureus*, в состав межпептидных мостиков, помимо глицина, входит L-серин, а у *S. sciuri* — L-аланин. Типичными компонентами тейхоевых кислот являются простые сахара — глицерин или рибитол, у некоторых видов в составе тейхоевых кислот могут присутствовать оба сахара одновременно. В состав тейхоевых кислот может входить также N-ацетиламино-сахар и D-аланин. В отличие от других грамположительных факультативно анаэробных кокков стафилококки чувствительны к действию лизоцима — эндопептидазы, гидролизующей глицил-глициновые связи в межпептидных мостиках пептидогликана, но довольно устойчивы к действию фермента N-ацетилмурамидгликаногидролазы (лизозима). Устойчивость к лизоциму обусловлена O-ацетилированием N-ацетилмурамовой кислоты в молекуле пептидогликана.

Представители рода содержат либо a- и b-цитохромы, либо a-, b-, и c-цитохромы. В качестве основных жирных кислот присутствуют C₁₆, C₁₈, C₂₀, а также изо-антеизо-метилованные разветвленные C₁₅, C₁₇. Содержание G+C в ДНК колеблется в пределах 32,0–34,6 mol %. Длина хромосомы варьирует от 2 566 420 до 3 033 000 н. п.

Некоторые биохимические и физиологические свойства стафилококков могут быть определены с помощью простых стандартных реакций и быстрых идентификационных систем. Они предусматривают выявление энзиматической активности, продукции гемолизина, потребности в кислороде, идентификации продуктов метаболизма глюкозы, продукции кислоты из углеводов, видовую устойчивость к определенным антибиотикам (см. табл. 1.1.1 на стр. 38–39). Морфология колоний и продукция пигмента служат вторичными признаками для дифференциации видов, однако они являются ценными маркерами при первичной идентификации стафилококков, вырастающих при посеве клинического материала на плотной питательной среде.