



Я.А. Ахременко, В.И. Иларова

Основы клинической микробиологии

Учебное пособие.

Якутск 2010

Федеральное агентство по образованию
ГОУ ВПО «Якутский государственный университет
имени М.К. Аммосова», Медицинский институт

ООО «Центр БИО-Диагностика»

Я.А. Ахременко, В.И. Иларова

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

Учебное пособие.

Основные возбудители нозокомиальных инфекций:
вопросы патогенеза, этиотропной терапии и
иммунокоррекции

Якутск 2010

УДК 579.61
ББК 52.64

Утверждено Учебно-методическим советом ЯГУ

Авторы:

Я.А. Ахременко, к.м.н., доцент кафедры гистологии и микробиологии, зав. курсом микробиологии МИ ЯГУ
В.И. Иларова, врач-бактериолог высшей категории, Отличник здравоохранения РФ, директор ООО «Центр БИО-Диагностика»

Рецензенты:

Е.П. Красноженов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии СибГМУ (г. Томск)
Н.В. Саввина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней, акушерства и гинекологии с курсом организации здравоохранения ИПОВ (г. Якутск)

Учебное пособие соответствует образовательному стандарту вузовского профессионального образования врачей. В нём в доступной и краткой форме изложены основные вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, этиотропной терапии нозокомиальных инфекций. Даны характеристики условно-патогенных микроорганизмов, наиболее распространенных возбудителей госпитальных инфекций, рассмотрены факторы, участвующие в патогенезе оппортунистических инфекций. Большое место отводится рассмотрению клинических форм указанных заболеваний. В пособии содержатся такие необходимые для работы врача сведения, как правила взятия и транспортировки исследуемого материала, методы микробиологической диагностики внутрибольничных инфекций, принципы рациональной антибактериальной терапии и методов иммунокоррекции. Пособие предназначено для занятий студентов лечебного и педиатрического факультетов медицинского института, а также для интернов, ординаторов и врачей клинических специальностей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение в клиническую микробиологию	4
Глава 1. Условно-патогенные микроорганизмы: характеристика, патогенез оппортунистических инфекций	6
Глава 2. Нозокомиальные инфекции: этиология, эпидемиология, особенности клинического течения	29
Глава 3. Диагностика внутрибольничных инфекций	41
Глава 4. Принципы этиотропной терапии нозокомиальных инфекций	58
Глава 5. Введение в клиническую иммунологию	70
Заключение. Профилактика внутрибольничных инфекций	77
Рекомендуемая литература	78
Ситуационные задачи	79
Приложения	84

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ МИКРОБИОЛОГИЮ

Специфические микробиологические проблемы в соматических стационарах существуют давно, но понятие о клинической микробиологии, как самостоятельном разделе медицинской микробиологии, отличающейся от инфекционной или санитарной, начало развиваться несколько десятилетий тому назад и продолжает совершенствоваться в настоящее время. Формирование данного раздела связано, главным образом, с постоянной эволюцией бактерий и вызываемых ими болезней, темпы развития которых резко возросли во второй половине XX столетия. За это время значительно увеличилось количество инфекционных заболеваний в неинфекционных клиниках терапевтического и хирургического профиля.

В повседневной практике в неинфекционном стационаре клиницисту приходится сталкиваться с двумя группами инфекционных болезней. К первой из них относятся *внебольничные инфекции* - инфекционные процессы, возникшие вне стационара и по поводу которых пациент поступил в стационар. Ко второй группе - *внутрибольничные* (госпитальные, нозокомиальные) инфекции, развившиеся у пациента в стационаре.

Практически важные различия между двумя указанными группами инфекционных болезней касаются их этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей. Для внебольничных инфекций характерен ограниченный и достаточно стабильный состав наиболее вероятных возбудителей, зависящий от локализации инфекционного процесса. Спектр возбудителей госпитальных инфекций, как правило, несколько менее предсказуем. Возбудители внебольничных инфекций, в сравнении с возбудителями госпитальных, характеризуются также существенно меньшим уровнем антибиотикорезистентности. Указанные различия важны для выбора рациональной эмпирической терапии инфекций в стационаре.

В стационарах в условиях тесного контакта между отдельными пациентами, а также между больными и персоналом появляется возможность обмена штаммами микроорганизмов. Параллельно на фоне интенсивного применения антибиотиков происходит селекция антибиотикорезистентных штаммов. В результате в лечебных учреждениях складывается микробиологическая ситуация, характеризующаяся доминированием определенных штаммов микроорганизмов, преимущественно условно-патогенных (УПМ) и преобладанием среди них антибиотикорезистентных штаммов. Доминирующие в лечебном учреждении штаммы называют *госпитальными*. Четких критериев, позволяющих признать тот или иной штамм госпитальным, не существует. Антибиотикорезистентность является важным, но не обязательным признаком.

Таким образом, основной причиной создавшейся ситуации является распространение гетерогенного пула УПМ в результате широкого, подчас нерационального применения химиопрепаратов (ХП), особенно антибактериальных, внедрения в лечебную практику процедур, ведущих к нарушению целостности наружных покровов (кожи и слизистых оболочек) и т.д. Это привело к широкой циркуляции полирезистентных к антибиотикам больничных экovarов бактерий, нарастанию тяжести внутрибольничных, а также хронических, смешанных инфекций и сепсиса.

В соответствии с этим **клиническую микробиологию** (КМ) определяют как ***раздел медицинской микробиологии, исследующий микробиологические аспекты этиологии, патогенеза и иммунитета микробных заболеваний в неинфекционной клинике, разрабатывающей и реализующей методы их лабораторной диагностики, специфической терапии и профилактики.***

Специфика клинической микробиологии состоит в том, что она исследует фактически одну группу микробов – УПМ, одну группу заболеваний – оппортунистические инфекции, и одну антропогенную экосистему – больничные стационары.

Исходя из этого, задачи КМ состоят в следующем:

1. исследование биологии и роли УПМ в этиологии и патогенезе инфекционных заболеваний человека, а также в поддержании его здоровья, поскольку они являются нормальными обитателями организма;
2. разработка и использование методов микробиологической диагностики, специфической терапии и профилактики микробных заболеваний, встречающихся в неинфекционных больничных учреждениях;
3. исследование микробиологических аспектов проблем внутрибольничных инфекций (ВБИ), дисбактериозов, лекарственной устойчивости (ЛУ) микроорганизмов;
4. микробиологическое обоснование и контроль за антимикробными мероприятиями в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

Целью настоящего пособия является ознакомление студентов, интернов, ординаторов, а также врачей с кругом вопросов, связанных с ролью условно-патогенных микроорганизмов в патологии человека, методами микробиологической диагностики и принципами этиотропной терапии соответствующих заболеваний.

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке учебного пособия главному внештатному клиническому фармакологу МЗ РС (Я) Чертовских Я.В., а также уважаемым рецензентам.

Глава 1

Условно-патогенные микроорганизмы: характеристика, патогенез оппортунистических инфекций

Под термином УПМ подразумеваются микробы с низкой степенью патогенности для человека или проявляющие свои патогенные свойства только при определенных условиях – угнетении естественной резистентности макроорганизма. Это возбудители т.н. оппортунистических инфекций.

Это большая и разнородная группа, вызывающая у человека болезни при определенных условиях. К основным условиям, способствующим развитию оппортунистических инфекций относятся большая инфицирующая доза условно-патогенного возбудителя (или ассоциация возбудителей), пассивный занос во внутреннюю среду организма и иммунодефицитное состояние. УПМ встречаются среди бактерий, микоплазм, грибов, простейших и вирусов. В современной патологии человека предполагается этиологическая роль около 100 видов УПМ. В этиологической структуре наиболее частых форм госпитальных инфекций наибольшее значение имеют пять групп микроорганизмов, на долю которых приходится до 90% всех случаев заболеваний: условно-патогенные энтеробактерии (УПЭБ) - эшерихии – до 40%; протей – 17,5%; клебсиеллы – 8,5%; др. виды энтеробактерий – около 6%; группа неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб), прежде всего псевдомонады (*P. aeruginosae* – до 12%) и в меньшей степени *Acinetobacter spp.*; грамположительные кокки: *St. aureus*, коагулазонегативные стафилококки (наибольшее значение имеет *St. epidermidis*), стрептококки и энтерококки; а также неспорообразующие анаэробы и грибы (преимущественно рода *Candida*).

Для различных видов УПМ характерны многочисленность особей, гетерогенность и изменчивость популяций, а также участие в различных биоценозах. В экологическом отношении УПМ неоднородны. Среди них имеются как постоянные обитатели организма человека, так и свободноживущие виды, средой обитания которых является окружающая среда, в т.ч. больничные стационары (протей, клебсиеллы, сарцины, легионеллы и др.).

Гетерогенность популяций УПМ проявляется почти по всем признакам, но особенно она выражена в антибиотикорезистентности, а также устойчивости к антисептикам, дезинфектантам, бактериофагам и бактериоцинам. Также характерна гетерогенность по патогенности и антигенной структуре, что создает большие трудности в идентификации выделенных культур.

Основная причина гетерогенности популяций УПМ в патологических очагах состоит в том, что инфицирование человека

может происходить гетерогенным пулом возбудителя, а в процессе лечения болезни происходит еще большее изменение его свойств либо суперинфицирование больничными экovarями.

УПМ способны вызывать инфекцию при попадании в любые органы и ткани, что является одной из причин многоорганности оппортунистических инфекций (т.н. гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) различной локализации).

УПМ обитают в виде сообществ – микробиоценозов, включающих сотни популяций разных видов микроорганизмов.

Микробиоценозы людей, находящихся в больничных стационарах, отличаются от таковых вне стационара, прежде всего, колонизацией биотопов больничными экovarями. Частота колонизации выше у иммунодефицитных лиц, новорожденных и больных, находящихся длительное время на стационарном лечении. Она высока у медицинских работников, работающих в данных учреждениях. Помимо этого у больных хирургического профиля появляются т.н. неестественные (искусственные биоценозы) – раны, ожоговые поверхности, катетеры, эндотрахеальные трубки и т.д., обильно обсемененные разнообразной микрофлорой.

При попадании в стационар происходит неизбежный контакт пациента с госпитальными штаммами бактерий. При этом по мере удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении, возрастает вероятность замены собственной микрофлоры пациента госпитальной, а соответственно и развития инфекций, вызванных госпитальной микрофлорой. Точно установить срок, в течение которого происходит колонизация нестерильных локусов пациента госпитальной микрофлорой, достаточно сложно, т.к. это определяется многими факторами (возраст, нахождение в палатах интенсивной терапии, тяжесть сопутствующей патологии, антибиотикотерапия или применение антибактериальных препаратов к профилактической целью). Соответственно так же сложно установить временной интервал – когда возникающую инфекцию следует считать госпитальной. В большинстве случаев инфекция считается таковой при проявлении клинической симптоматики через 48 и более часов от момента госпитализации пациента.

Характеристика условно-патогенных микроорганизмов

Условно-патогенные энтеробактерии (УПЭБ)

Семейство Enterobacteriaceae включает более 30 родов микроорганизмов, обитающих в почве, на растениях, входящих в состав микробных биоценозов кишечника животных и человека. Наибольшее значение для человека имеют рода *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Proteus*, *Klebsiella* и др. Бактерии этого семейства являются

наиболее частыми возбудителями кишечных инфекций. Их объединяет ряд общих признаков. Это короткие, не образующие спор, палочки с закругленными концами, подвижные (перитрихи) или неподвижные, некоторые имеют капсулы. По типу дыхания преимущественно факультативные анаэробы. Характерна отрицательная окраска по Граму. К питательным средам неприхотливы. На большинстве плотных сред энтеробактерии образуют круглые выпуклые блестящие S - колонии, а также часто обусловленные потерей капсулы плоские, неровные и зернистые R- формы. Для них характерна ферментация глюкозы (и других углеводов) с образованием кислоты и газа. По отношению к лактозе их делят на лактозопозитивные (lac+) и лактозонегативные (lac-). Каталаза - положительны, восстанавливают нитраты в нитриты.

Для дифференциации родов используют в основном биохимические признаки, для классификации внутри родов и видов - изучение антигенной структуры (O-, H- и K- антигенов).

O - антиген представлен липополисахаридами (ЛПС) наружной мембраны. Штаммы, лишенные O- антигена, образуют R- колонии и обычно авирулентны.

H - антиген - термолабильные белки, имеются только у подвижных видов.

K - антиген - термостабильные полисахариды капсулы и наружной оболочки.

В патогенезе поражений, вызываемых энтеробактериями, имеют значение ЛПС (эндотоксин, освобождающийся при разрушении бактерий), различные энтеротоксины, факторы инвазивности и адгезии (жгутики и др.), ферменты патогенности.

Под *Escherichia*.

Эшерихии - наиболее распространенные аэробные бактерии кишечника, способные при определенных условиях вызывать обширную группу заболеваний человека - эшерихиозы, как кишечной (диарея), так и внекишечной (бактеремия, инфекции мочевыводящих путей и др.) локализации. Основной вид - *E.coli* (кишечная палочка) - самый распространенный возбудитель инфекционных заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Эшерихии входят в состав микрофлоры толстого кишечника млекопитающих, птиц, пресмыкающихся и рыб.

Культуральные свойства. На жидких средах *E.coli* дает диффузное помутнение, на плотных средах образует S - и R - формы колоний. На основной для эшерихий среде Эндо лактозоферментирующие кишечные палочки образуют интенсивно красные колонии с металлическим блеском, не ферментирующие - бледно розовые или бесцветные колонии с более темным центром, на среде Плоскирева - красные с

желтоватым оттенком, на среде Левина – темно синие с металлическим блеском.

Биохимические свойства. Кишечная палочка в большинстве случаев ферментирует углеводы (глюкозу, лактозу, маннит, арабинозу, галактозу и др.) с образованием кислоты и газа, образует индол, но не образует сероводород, не разжижает желатин.

Антигенная структура. Какие - либо существенные морфологические различия между патогенными и непатогенными кишечными палочками не обнаружены. Их дифференциация основана на изучении антигенных свойств. Среди поверхностных антигенов выделяют полисахаридные О- антигены, жгутиковые Н- антигены и капсульные полисахаридные К- антигены. Известно более 170 вариантов О- антигенов (это соответствует принадлежности возбудителя к определенной *серогруппе*) и 57 - Н- антигенов (принадлежность к *серовару*). В состав *диареегенных* (вызывающих диарею) кишечных палочек входят 43 О- группы и 57 ОН- вариантов.

Среди кишечных палочек, вызывающих внекишечные эшерихиозы, наиболее часто встречаются следующие серологические варианты (таб. 1):

Таблица 1

Поражения	О-АГ	Н-АГ	К-АГ
Инфекции мочевых путей	01, 02, 04, 06, 07, 08, 09, 011, 018, 022, 025, 062, 075	Отсутствует, либо не обнаружен	К1, К2, К5, К12, К13
Бактериемии	01, 02, 04, 06, 07, 08, 09, 011, 018, 022, 025, 075	- // -	К1, К2, К5, К12, К15, К23
Менингиты	01, 06, 07, 016, 018, 083	- // -	К1

Род Klebsiella.

Род *Klebsiella* относится к семейству энтеробактерий. Особенность представителей рода - способность образовывать капсулу. Основной вид - *K. pneumoniae* (с подвидами *pneumoniae*, *ozaenae*, *rhinoscleromatis*). Определенную роль в патологии имеют также *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena*. Вызывают оппортунистические поражения - госпитальные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, диареи у новорожденных. Клебсиеллы вызывают маститы, септицемии и пневмонии у животных,

постоянно обнаруживаются на коже и слизистых оболочках человека и животных.

Клебсиеллы - прямые неподвижные палочки различных размеров. Факультативные анаэробы. Оксидаза - отрицательны, каталаза - положительны.

Культуральные свойства. Хорошо растут на простых питательных средах. Оптимум рН - 7,2-7,4, температуры - от +35 до 37 градусов Цельсия, хотя клебсиеллы могут расти в широком диапазоне температур. На плотных средах чаще образуют мутные слизистые колонии, на жидких средах - равномерное помутнение, иногда со слизистой пленкой на поверхности. Для получения чистой культуры рекомендуется использовать дифференциально - диагностические среды Эндо и К-2 (с мочевиной, рафинозой, бромтимоловым синим), на которой через сутки вырастают крупные блестящие слизистые колонии, окрашенные в желтый или зеленый цвет.

Антигенная структура. Выделяют капсульные (К) и соматические (О) антигены. Для серотипирования в РА используют К- антигены (безкапсульные варианты в РА не выявляют) с агглютинирующими клебсиеллезными К- сыворотками. Некоторые К- антигены родственны К- антигенам эшерихий и сальмонелл.

Факторы патогенности. К ним относят полисахаридную капсулу (К- антиген), эндотоксин, фимбрии, сидерофорную систему (связывает ионы двухвалентного железа и снижает их содержание в тканях), термолабильные и термостабильные экзотоксины.

Клинические проявления. Для *K. pneumoniae* (subsp. *pneumoniae*) характерны госпитальные бронхиты и бронхопневмонии, долевые пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, поражения мозговых оболочек, суставов, позвоночника, глаз, а также бактеремии и септикопиемии. Подвид *ozaena* вызывает особую форму хронического атрофического ринита - *озену*, подвид *rhinoscleromatis* - хроническое гранулематозное поражение дыхательных путей.

Одна из особенностей клебсиелл - их множественная лекарственная устойчивость и развитие поражений на фоне снижения резистентности организма. Антибиотики применяют при генерализованных и вялотекущих хронических формах клебсиеллезозов как правило в сочетании с препаратами, стимулирующими иммунитет.

Род Proteus.

Род *Proteus* относится к семейству энтеробактерий. Род получил название в честь сына Посейдона Протея, способного менять свой облик. Представители рода способны менять внешние проявления роста на плотных питательных средах, а также отличаются наибольшим плеоморфизмом (изменчивостью морфологии) по сравнению с другими энтеробактериями.

Протеи расщепляют тирозин, восстанавливают нитраты, оксидаза - отрицательны, каталаза - положительны. Они обитают в кишечниках многих видов позвоночных и беспозвоночных животных, почве, сточных водах, разлагающихся органических остатках. Могут вызывать инфекции мочевыводящих путей у человека, а также септические поражения у пациентов с ожогами и после хирургических вмешательств. Достаточно часто вызывают также пищевые токсикоинфекции. Наиболее часто роль в патологии имеют *P. vulgaris* и *P. mirabilis*.

Культуральные свойства. Протеи растут на простых средах в широком диапазоне температур. Оптимальная рН - 7,2-7,4, температура - от +35 до 37 градусов Цельсия. Колонии протеев в О- форме округлые, полупрозрачные и выпуклые, Н- формы дают сплошной (ползучий) рост. Рост протеев сопровождается гнилостным запахом. Характерен феномен роения, Н- формы дают на МПА характерный ползучий рост в виде голубовато - дымчатой нежной вуали. При посеве по методу Шущкевича в конденсационную влагу свежескошенного МПА культура постепенно поднимается в виде вуали вверх по поверхности агара. На МПБ отмечают диффузное помутнение среды с густым белым осадком на дне. На среде Плоскирева формируют блестящие прозрачные желтовато- розовые колонии (с подщелачиванием и пожелтением среды вокруг колоний). В качестве сред обогащения используют среды Мюллера, Кауфмана, 5% желчный бульон.

Среди биохимических свойств - вызывают просветление и побурение сред с тирозином и триптофаном, что характерно для бактерий группы *Proteus* - *Providencia* - *Morganella*. Важный дифференциальный признак протеев - способность дезаминировать фенилаланин до фенилпировиноградной кислоты, в присутствии $FeCl_2$ это приводит к окрашиванию среды в зеленый цвет. Дифференциальный признак, отличающий протеев от *Providencia* и *Morganella*, - покраснение лизино - железного агара, обусловленное дезаминированием лизина и образованием кетокилот.

Антигенные свойства. Как и у других энтеробактерий, у протеев имеются О- , Н- и К- антигены. Соматические О-антигены термостабильны, жгутиковые Н- антигены термолабильны. Для серологической идентификации определяют структуру О- и Н- антигенов.

Факторы патогенности. К ним относят ЛПС клеточной стенки, способность к "роению", фимбрии, протеазы и уреазу, гемолизины и гемагглютинины.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб)

К данной группе микроорганизмов относят 3 семейства бактерий: *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae* et *Legionellaceae*, а также некоторые роды бактерий с неопределенным таксономическим положением.

Среди инфекционных заболеваний у человека доминируют поражения, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой).

Род *Pseudomonas*

Представители рода - прямые или изогнутые палочки, аэробы, хемоорганотрофы, подвижны (имеют полярно расположенные жгутики, кроме *P. mallei*), спор не образуют, оксидаза - положительны, характеризуются низкой сахаролитической активностью. Среди представителей рода - свободноживущие обитатели почвы и воды, а также патогены растений и животных. Наибольшее медицинское значение имеют следующие виды.

1. *Pseudomonas aeruginosa* - один из основных возбудителей локальных и системных гнойно - воспалительных процессов в условиях медицинских стационаров.

2. *Pseudomonas (Burkholderia) cepacia* - широко распространенный, но менее вирулентный, чем синегнойная палочка, микроорганизм.

3. Определенным патогенным потенциалом в госпитальных условиях, наряду с первыми двумя видами, особенно у ослабленных больных, обладают и другие виды - *P. putida*, *P. fluorescens*, *P. (Stenotrophomonas) maltophilia* и др.

Синегнойная палочка - основной возбудитель инфекционных поражений человека, вызванных псевдомонадами. Свое название *P. aeruginosa* получила за голубовато - зеленое окрашивание отделяемого ран и перевязочного материала. Возбудитель распространен повсеместно (вода, почва, растения, животные), встречается в норме у человека (наиболее часто - в кишечнике, на коже и слизистых). Возбудитель способен активно контаминировать медицинское оборудование, циркулировать среди персонала и пациентов. Риск развития вызываемых синегнойной палочкой инфекций возрастает у больных с нарушениями барьерных функций и факторов резистентности (опухоль, лейкозы, ожоги, операции, сахарный диабет и др.). Инфицирование синегнойной палочкой - причина 15-20% внутрибольничных инфекций, 20% нозокомиальных пневмоний, трети всех поражений у урологических больных, 20-25% гнойных хирургических осложнений и бактеремий, вызываемых грамотрицательными бактериями.

Морфология - грамотрицательная прямая или слегка изогнутая палочка, подвижна, в мазках располагается одиночно, парами или короткими цепочками. Синтезирует слизь (капсульное вещество), особенно более вирулентные мукоидные штаммы.

Культуральные свойства. Является аэробом и обладает соответствующим типом дыхания набором ферментов (цитохромы, цитохромоксидаза, дегидразы). Растет с широким диапазоном рН и

температур. Ограниченная потребность в питательных веществах способствует росту этого возбудителя на простых (универсальных) питательных средах - МПБ, МПА, Эндо, Левина и др. На жидких средах образует серовато - серебристую пленку. На плотных средах часто наблюдается феномен радужного лизиса. Уже к концу суток вследствие синтеза пигмента *пиоцианина* появляется сине - зеленое окрашивание культуры и в ряде случаев - самих сред (Мюллера - Хинтона, Мак Конки). Другие виды псевдомонад могут продуцировать пигменты желтого цвета с зеленой флюоресценцией (*P.fluorescens*, *P.putida*), красный (пиорубин), коричнево - черный (пиомеланин).

Биохимические свойства. Для синегнойной палочки характерна низкая сахаролитическая активность (окисляет только глюкозу), высокая протеолитическая активность и образование на кровяном агаре зоны β - гемолиза. Синтезирует триметиламин, придающий культурам приятный запах жасмина. Продуцирует выработку бактериоцинов - *пиоцинов*. Пигмент пиоцианин обладает свойствами пиоцина, действующего на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Антигенные и патогенные свойства. Основные антигены синегнойной палочки - группоспецифический соматический O - антиген и типоспецифический жгутиковый H - антиген. O - антигенный комплекс - агрегат ЛПС с белками и липидами клеточной стенки, обладает свойствами эндотоксина, является одним из главных факторов патогенности. В его состав входит белковый родовой O - антиген. ЛПС эндотоксина образует тип O - или группоспецифический термостабильный O- антиген. Часть штаммов (мукоидные), имеющих капсулоподобную оболочку, обладают капсульным K- антигеном.

Синегнойная палочка обладает большим набором факторов патогенности - эндотоксином (ЛПС, аналогичный другим грамотрицательным бактериям), рядом экзотоксинов - цитотоксином, экзоэнзимом S, гемолизинами, экзотоксином A (наиболее важный, напоминает дифтерийный экзотоксин), ферментами (коллагеназой, нейраминидазой, протеазами).

Синегнойная палочка - оппортунистический патоген, внеклеточный паразит, размножение которого связано со способностью противостоять действию защитных факторов организма. Возбудитель вызывает тяжелые гнойно - септические процессы (септицемия вызывает гибель 30-70% пациентов). Это связано с наличием разнообразных факторов патогенности и R- плазмид, обуславливающих множественную устойчивость к антибиотикам, к действию антисептиков и дезинфектантов.

Аэробные неферментирующие кокки и коккобактерии включены в семейство Neisseriaceae. Его образуют роды Neisseria, Acinetobacter,

Moraxella и *Kingella*. Все представители семейства являются обитателями кожи и слизистых оболочек теплокровных. Каждый род включает бактерии, выделяемые у человека при различных поражениях, а также сапрофитические виды. Общие признаки бактерий этой группы: аэробные; неподвижные; неспорообразующие.

Род *Acinetobacter*

Род образуют мелкие неподвижные капсулообразующие палочки. В мазках располагаются парами, короткими цепочками или беспорядочными скоплениями. Хорошо растут на обычных средах, образуя колонии, напоминающие колонии энтеробактерий. Оксидаза отрицательна, каталаза положительна, индол и сероводород не образуют.

Род *Acinetobacter* насчитывает 17 видов микроорганизмов, из которых наибольшее медицинское значение имеют *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*. Типовой вид - *A. calcoaceticus*.

Ацинетобактерии широко распространены в природе, их выделяют из воды, почвы, пастеризованного молока, замороженных продуктов, а также из воздуха стационаров и смывов с различного медицинского оборудования, растворов и препаратов (в т.ч. крови). Они обнаружены на кожных покровах 25% клинически здоровых людей (особенно медицинского персонала), а также на слизистой оболочке носоглотки (примерно у 7% индивидуумов). Ацинетобактерии часто выделяют при поражениях кожных покровов дыхательных путей (почти у половины пациентов с трахеостомами), мочевыводящего тракта и половых органов, при конъюнктивитах, а также эндокардитах, менингитах, перитонитах и септицемиях. Ацинетобактерии – вторые (после псевдомонад) по частоте выделения из клинических образцов неферментирующие грамотрицательные палочки. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты ВБИ, вызванных ацинетобактериями, у пациентов с нарушениями иммунитета, трудно поддающихся лечению (0,5-2,5% всех нозокомиальных инфекций).

Патогенез поражений прямо связан с нарушениями иммунитета, поскольку микроорганизм лишен каких-либо факторов патогенности, исключая ЛПС клеточной стенки. Капсула ингибирует эффективность фагоцитарных реакций и облегчает адгезию к эпителию, а способность к секреции бактериоцинов облегчает его колонизацию.

Род *Moraxella*

Род представлен короткими толстыми грамотрицательными палочками или коккобактериями. Некоторые виды образуют капсулу. Обитают на слизистых оболочках человека и теплокровных животных (т.н. катаральные нейссерии). Большинство видов прихотливы к

условиям культивирования и нуждаются в средах, содержащих аминокислоты, минеральные соли, биотин и лактат. На кровяном агаре в большинстве случаев образуют желтоватые колонии с приподнятым центром, окруженные зоной гемолиза.

При микробиологической диагностике учитывают следующие признаки: отсутствие подвижности, отсутствие способности окислять глюкозу, отсутствие пигментообразования, оксидаза- и каталаза - положительность, высокая чувствительность к пенициллину.

В связи с дополнениями в систематике микроорганизмов род разделен на подроды *Moraxella* и *Branhamella*. Подрод *Moraxella* включает 8 видов микроорганизмов, типовым является *M. lacunata*. Подрод *Branhamella* насчитывает 4 вида, из которых наибольшее значение имеет типовой вид *M. (Branhamella) catarrhalis*. Вызывает бронхит, бронхопневмонию, синусит и отит, чаще у пожилых пациентов и детей в возрасте до 5 лет.

При микробиологической диагностике инфекций, вызванных НГОб, уже при первичной идентификации, кроме негативной окраски по методу Грама, отсутствия ферментации глюкозы и возможно учитывать следующие опорные признаки (таб. 2):

Таблица 2

оксидаза	подвижность	род
+	-	<i>Moraxella/Branhamella</i>
-	-	<i>Acinetobacter</i>
+	+	<i>Pseudomonas</i>
-	+	

Грамположительные кокки

Подавляющее большинство гнойно - воспалительных заболеваний вызывают *кокки*, т.е. имеющие сферическую (шаровидную) форму микроорганизмы. Их делят на две большие группы - грамположительные и грамотрицательные. Внутри этих групп выделяют аэробные и факультативно - анаэробные кокки и анаэробные кокки.

Среди грамположительных аэробных и факультативно - анаэробных кокков наибольшее значение имеют микроорганизмы семейства *Micrococcaceae* (род *Staphylococcus*) и семейства *Streptococcaceae* (род *Streptococcus*, род *Enterococcus*), среди грамположительных анаэробных кокков наибольшее значение имеют пептококки и

пептострептококки, среди грамотрицательных анаэробных кокков - вейллонеллы.

Представители семейства Micrococaceae, способные вызывать заболевания у человека, относятся к родам Staphylococcus, Micrococcus и Stomatococcus.

Под Staphylococcus.

В состав рода входит более 20 видов, из которых наибольшее значение имеют S.aureus (золотистый стафилококк), S.epidermidis, S.saprophyticus.

Морфология. Грамположительные кокки, для которых характерно взаиморасположение скоплениями в виде гроздей винограда, т.к. они делятся во взаимоперпендикулярных плоскостях. Имеют микрокапсулу, спор не образуют, жгутиков не имеют.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, хемоорганотрофы. Хорошо растут на простых питательных средах, в том числе на средах с 5 - 10% NaCl. Температурный оптимум от +35 до +37° С, рН 6-8 (лучше слабощелочная реакция среды). На плотных средах образуют непрозрачные круглые (2-4 мм в диаметре) ровные колонии, окрашенные в цвет липохромного пигмента (кремовый, желтый, оранжевый). Кроме S - форм колоний могут образовывать R- формы. На жидких средах дают равномерное помутнение, затем выпадает рыхлый осадок.

Биохимические свойства. Обладают высокой биохимической активностью, образуют различные ферменты, во многом определяющие патогенность. Каталаза - положительны, оксидаза - отрицательны. Углеводы ферментируют до кислоты без газа, разжижают желатин с образованием воронки, образуют сероводород. По наличию коагулазы их делят на две группы - коагулаза - положительные и коагулаза - отрицательные. Среди патогенных видов коагулаза - положителен лишь S.aureus, остальные - отрицательны.

Антигенная структура очень сложная (более 50 типов антигенов). По специфичности антигены подразделяют на родовые (общие для стафилококков), перекрестнореагирующие (с изоантигенами эритроцитов, кожи и почки человека), видо- и типоспецифические.

Видоспецифическими антигенами являются тейхоевые кислоты, белок А золотистого стафилококка. Антигенными свойствами обладают токсины.

Факторы патогенности. К ним относят микрокапсулу, компоненты клеточной стенки (тейхоевые кислоты, белок А), ферменты и токсины.

1. Факторами адгезии являются высокие гидрофобные свойства поверхностных структур.

2. Компоненты клеточной стенки стимулируют развитие воспалительных реакций, основное значение в них имеют нейтрофилы.

3. Разнообразные ферменты стафилококков играют роль факторов агрессии и защиты. Главным фактором является плазмокоагулаза, свертывающая сыворотку (плазму) крови и образующая тромбиноподобное вещество, обвалакивающее стафилококки и препятствующее действию защитных реакций организма. Кроме нее - фибринолизин, ДНК-аза, лецитиназа, фосфатаза.

4. Стафилококки синтезируют обширный комплекс экзотоксинов:

- *Мембраноповреждающие токсины* могут повреждать эритроциты (гемолизины), лейкоциты (лейкоцидины), макрофаги, тромбоциты и др. Выделяют несколько типов, отличающихся по антигенной структуре, спектру лизируемых клеток, скорости действия.
- *Эксфолиативные токсины* оказывают дерматонекротическое действие (играют роль в патогенезе стафилококковой пузырчатки новорожденных).
- *Экзотоксин, вызывающий синдром токсического шока.*
- *Энтеротоксины*, с которыми связаны пищевые интоксикации. Энтеротоксины - термостабильные белки со свойствами суперантигенов. Они вызывают избыточный синтез интерлейкина 2, который и обуславливает интоксикацию. Интоксикации чаще связаны с употреблением инфицированных стафилококками молочных продуктов.

5. Ряд экзотоксинов и других структур стафилококков обладают аллергизирующим действием, обуславливая эффект развития ГЗТ. Наличие перекрестно - реагирующих антигенов способствует развитию аутоиммунных процессов.

6. Факторы, угнетающие фагоцитоз - капсула, белок А, тейхоевые кислоты, пептидогликан, токсины.

Генетика. Для стафилококков характерна высокая изменчивость, связанная с мутациями и рекомбинациями. У них могут быть различные плазмиды. Особенно распространены штаммы с плазмидами устойчивости к различным антибиотикам (прежде всего - к пенициллинам). Выделяют фаготипы и проводят фаготипирование стафилококков. Для типирования используют наборы стафилококковых бактериофагов.

Особые свойства возбудителя.

1. Способность поражать практически любую ткань и орган.
2. Очень высокая устойчивость среди неспорообразующих бактерий к факторам внешней среды.
3. Постоянное пребывание на кожных покровах и сообщающихся с внешней средой слизистых оболочках.
4. Суперантигенные свойства.

5. Высокая изменчивость и антибиотикорезистентность, что имеет важное значение для эпидемического процесса.

Эпидемиологические особенности. Стафилококковые инфекции могут носить характер эндогенной инфекции (повреждение органов и тканей с проникновением возбудителя) или экзогенный характер, обусловленный различными путями заражения - алиментарным (при стафилококковых отравлениях), контактно - бытовым, воздушно - капельным и воздушно - пылевым.

Существенное значение имеет носительство патогенных стафилококков, чаще всего - на слизистой носа и зева, на втором месте - кожа, толстый кишечник и слизистые оболочки мочевого тракта. В условиях медицинских учреждений (родильные дома, хирургические стационары) и в закрытых коллективах особую опасность представляют резидентные (постоянные) носители, у которых наблюдается колонизация слизистой носа и зева и длительная персистенция стафилококков. Длительное носительство в определенной мере связано с дефицитом местного секреторного иммунитета (секреторного IgA в первую очередь) и хроническими очагами воспаления в организме.

Особенности клиники и патогенеза. Только инфекции, вызываемые золотистым стафилококком, включают более 100 нозологических форм. Стафилококковые инфекции можно разделить на локальные и системные (генерализованные). Среди первых - фурункулы, панариции, мастит, гнойные осложнения раневых поверхностей. Среди вторых - сепсис, стафилококковые пневмонии, осложнения после родов и операций, приводящих к синдрому токсического шока, остеомиелиты и др.

Иммунитет при стафилококковых инфекциях можно разделить на клеточный и гуморальный, антибактериальный и антитоксический. В связи с очень разнообразной и изменчивой антигенной структурой перекрестного иммунитета у стафилококков нет. В защите важную роль имеют антитоксины, антибактериальные антитела, антитела против ферментов патогенности, Т- лимфоциты, фагоциты (тканевые макрофаги при локализованных формах).

В семейство Streptococcaceae входит семь родов, из которых для человека наибольшее значение имеют стрептококки (род Streptococcus) и энтерококки (род Enterococcus). Наиболее значимые виды - *S. pyogenes* (стрептококки группы А), *S. agalactiae* (стрептококки группы В), *S. pneumoniae* (пневмококк), *S. viridans* (зеленящие стрептококки, биогруппа mutans), *Enterococcus faecalis* и *faecium*.

Род Streptococcus.

Морфология. Стрептококки (от греч. streptos - цепочка и coccus - зерно) - грамположительные цитохромнегативные бактерии

шаровидной или овоидной формы, растущие чаще в виде цепочек, преимущественно неподвижные, не имеют спор. Патогенные виды образуют капсулу (у пневмококка имеет диагностическое значение). Факультативные (большинство) или строгие анаэробы.

Культуральные свойства. Стрептококки плохо растут на простых питательных средах. Обычно используют среды с кровью или сывороткой крови. Чаще применяют сахарный бульон и кровяной агар, содержащий 5% дефибрированной крови. На бульоне рост придонно - пристеночный в виде крошковатого осадка, бульон чаще прозрачен. На плотных средах чаще образуют очень мелкие колонии. Оптимум температуры +37° С, рН - 7,2-7,6. На плотных средах стрептококки группы А образуют колонии трех типов:

- мукоидные (напоминают капельку воды) - характерны для вирулентных штаммов, имеющих капсулу;
- шероховатые - плоские, с неровной поверхностью и фестончатыми краями - характерны для вирулентных штаммов, имеющих М- антигены;
- гладкие - характерны для маловирулентных штаммов.

Предпочитают газовую смесь с 5% CO₂. Способны образовывать L-формы.

Для дифференциации стрептококков используют различные признаки: рост при +10° и 45° С, рост на среде с 6,5% NaCl, рост на среде с рН 9,6, рост на среде с 40% желчи, рост в молоке с 0,1% метиленовым синим, рост после прогревания в течение 30 мин. при 60° С. Наиболее распространенный *S. pyogenes* относится к 1 группе (все признаки отрицательны), энтерококки (3 группа) - все признаки положительны.

Существует ряд классификаций стрептококков. Наиболее проста классификация, основанная на особенностях роста этих микроорганизмов на агаре с кровью барана (по отношению к эритроцитам).

β - гемолитические стрептококки при росте на кровяном агаре образуют вокруг колонии четкую зону гемолиза, *α* - гемолитические - частичный гемолиз и позеленение среды (превращение окси - в метгемоглобин), *γ* - гемолитические - на кровяном агаре гемолиза незаметно. *α* - гемолитические стрептококки за зеленый цвет среды называют *S. viridans* (зеленящими).

Антигенная структура. Серологическая классификация имеет практическое значение для дифференциации имеющих сложное антигенное строение стрептококков. В основе классификации - *группоспецифические полисахаридные антигены клеточной стенки*. Выделяют 20 серогрупп, обозначенных заглавными латинскими буквами. Наибольшее значение имеют стрептококки серогрупп А, В и D.

У стрептококков серогруппы А имеются типоспецифические антигены - белки М, Т и R. По М- антигену гемолитические стрептококки серогруппы А подразделены на серовары (около 100).

Стрептококки имеют перекрестно - реагирующие антигены с антигенами клеток базального слоя эпителия кожи, эпителиальных клеток корковой и медуллярной зон тимуса. В клеточной стенке стрептококков обнаружен также антиген (рецептор II), способный взаимодействовать с Fc- фрагментом IgG.

Факторы патогенности стрептококков.

1. Белок М- главный фактор. Определяет адгезивные свойства, угнетает фагоцитоз, определяет типоспецифичность, обладает свойствами суперантигена. Антитела к М- белку обладают протективными свойствами.
2. Капсула - маскирует стрептококки за счет гиалуроновой кислоты, аналогичной гиалуроновой кислоте в тканях хозяина.
3. С5а - пептидаза - расщепляет С5а - компонент комплемента, чем снижает хемоаттрактивную активность фагоцитов.
4. Стрептококки вызывают выраженную воспалительную реакцию, в значительной степени обусловленную секретацией более 20 растворимых факторов - ферментов (стрептолизины S и O, гиалуронидаза, ДНК- азы, стрептокиназа, протеазы) и эритрогенных токсинов.

Эритрогенин - скарлатинозный токсин, обуславливающий за счет иммунных механизмов образование ярко красной скарлатинозной сыпи. Выделяют три серологических типа этого токсина (А, В и С). Токсин обладает пирогенным, аллергическим, иммуносупрессивным и митогенным действием. Данный токсин образуют только лизогенные штаммы *S. pyogenes*, которые и вызывают скарлатину у лиц, не имеющих антитоксического иммунитета. При отсутствии антитоксического иммунитета возникает скарлатина, при наличии - ангина.

Генетика. Мутации и рекомбинации менее выражены, чем у стафилококков. Способны синтезировать бактериоцины. Фаги для дифференциации не применяют.

Эпидемиологические особенности. Основными источниками являются больные острыми стрептококковыми инфекциями (ангина, пневмония, скарлатина), а также реконвалесценты. Механизм заражения - воздушно - капельный, реже - контактный, очень редко - алиментарный.

Клинико - патогенетические особенности. Стрептококки - обитатели слизистых верхних дыхательных путей, пищеварительного и моче - полового трактов, вызывают различные заболевания эндо- и экзогенного характера. Выделяют *локальные* (тонзиллит, кариез, ангины, отиты и др.) и *генерализованные* инфекции (ревматизм, рожистое воспаление, скарлатина, сепсис, пневмония, стрептодермии и др.). Развитие тех или иных форм зависит от ряда условий, в т.ч. от входных ворот, различных факторов патогенности, состояния иммунной

системы (особую роль играют антитоксины и типоспецифические М-антитела).

Особое положение в роде *Streptococcus* занимает вид

S.pneumoniae (пневмококк) - этиологический агент крупозной пневмонии, острых и хронических воспалительных заболеваний легких. От остальных стрептококков отличается морфологией (чаще диплококки в форме пламени свечи, плоскими концами друг к другу, обладают выраженной капсулой), антигенной специфичностью (имеют 83 серовара по капсульному полисахаридному антигену), высокой чувствительностью к желчи и оптохину, вызывают α - гемолиз. Главный фактор патогенности - полисахаридная капсула. Наиболее патогенными для человека являются пневмококки 1,2 сероваров.

S.pneumoniae продуцируют α - гемолизины, гиалуронидазу, пептиназу, мураминидазу.

Источник заболевания - больной, бактерионоситель. Путь передачи - воздушно-капельный. Входные ворота - слизистая верхних дыхательных путей. В нижележащие отделы легких пневмококки проникают бронхогенным путем и вызывают пневмонию. В случае генерализации процесса развивается септикопиемия.

S. agalactiae

Имеют округлую форму, спор и капсул не образуют. Факультативные анаэробы. Колонизируют носоглотку, ЖКТ, влагалище. Основным резервуаром является ЖКТ. Поражает людей всех возрастных групп, но доминируют новорожденные. Вызывают послеродовые инфекции.

Род *Enterococcus*

Основное значение имеют виды *E. faecalis* и *E. faecium*.

Энтерококки, имеющие округлую или ланцетовидную форму. Грамположительны. Некоторые подвижны, спор, капсул не образуют. На плотных питательных средах, содержащих сыворотку, кровь, желчь, образуют мелкие сероватые колонии с гладкой или шероховатой поверхностью, на жидких - диффузное помутнение с выпадением осадка. На кровяном агаре некоторые штаммы дают зону гемолиза, преимущественно неполного. Каталазоположительны. Обитают в кишечнике человека и животных. Роль и место этих микроорганизмов в составе кишечного микробиоценоза до конца не изучена. Известно, что при нарушениях в иммунной системе энтерококки могут явиться возбудителями инфекций толстого кишечника (энтероколиты), мочевыводящих путей и воспалительных процессов другой локализации.

Возбудитель гемофильной инфекции (гемофильная палочка)

Семейство Pasteurellaceae, род Haemophilus, вид *H. influenzae*.

Это мелкие или средних размеров прямые палочки, неспорообразующие, неподвижные, грамотрицательные, аэробы. В организме образуют капсулу.

Для культивирования требуются питательные среды, содержащие кровь (кровяной агар) или ее препараты (шоколадный агар).

В окружающей среде микроорганизмы быстро погибают от действия температуры выше 55°C, солнечных лучей, высушивания, дезинфицирующих растворов.

Биохимическая активность выражена слабо. Расщепляют в основном углеводы до кислоты (без образования газа). По способности образовывать индол, продуцировать уреазу и орнитиндекарбоксилазу гемофилы делятся на шесть биоваров.

По строению капсульного К-антигена вид делится на пять сероваров (обозначаемых a, b, c, d, e). Серовар b – наиболее частый возбудитель менингитов.

Факторы патогенности:

1. эндотоксин;
2. капсульный полисахарид, обладающий антифагоцитарной активностью.

Экзотоксин не продуцирует.

Гемофильная палочка может входить в состав нормальной микрофлоры слизистой ротоглотки и верхних дыхательных путей, поэтому инфекция может возникать как эндогенная.

При экзогенном инфицировании вызывает инфекции ЛОР-органов и органов дыхания (отиты, пневмонии), менингиты. Путь передачи воздушно-капельный. Источником инфекции являются больной или бактерионоситель (антропонозная инфекция). Чаще всего заболевание развивается как вторичная инфекция при снижении общей резистентности организма, обусловленной основным заболеванием.

Бактериальные менингиты, вызванные гемофильной палочкой, возникают чаще всего у детей от шести месяцев до трех лет. Это связано с тем, что у детей в возрасте до трех месяцев обнаруживаются сывороточные антитела, переданные им от матери, но впоследствии исчезающие, и только к 3 – 5-и годам вновь появляются бактерицидные комплементзависимые антитела к капсульному полисахариду возбудителя.

Диагностика:

1. Бактериологическое исследование – основной метод; материал – мокрота, спинномозговая жидкость, кровь; среда – кровяной агар. Необходимо дифференцировать от сходных микроорганизмов

этого же рода – представителей нормальной микрофлоры носоглотки и ротовой полости;

2. Экспресс метод – иммуноиндикация с помощью реакции иммунофлюоресценции со специфической сывороткой типа b (используют при диагностике менингитов).

Клостридии

Clostridium difficile.

Грамположительные палочки, подвижные (перитрихи), капсулы не образует, споры овальные, располагаются субтерминально. Колонии на плотных средах круглые, диаметром 3-5 мм, с ровными краями, слегка выпуклые, серовато-белого цвета с матовой поверхностью. На питательном бульоне дает умеренный рост с ферментацией или без ферментации глюкозы, на дне зернистый осадок; молоко не створаживает; на кровяном агаре большинство штаммов не дает гемолиза. Обнаруживается в составе микрофлоры кишечника у 3% здоровых людей.

Этот представитель нормальной микрофлоры кишечника является возбудителем *псевдомембранозного энтероколита* - результата нерациональной антибиотикотерапии и развития дисбактериоза, обусловленного доминированием этого возбудителя. При применении антибиотиков (особенно клиндамицина, ампициллина и цефалоспоринов) и цитостатиков возникает глубокий дисбаланс микрофлоры кишечника и колонизация его *C.difficile*. Токсический компонент патогенности этого вида клостридий состоит из энтеротоксина и цитотоксина. Возбудитель проявляет высокую резистентность к антибиотикам широкого спектра, что способствует массивной колонизации кишечника и секреции большого количества токсинов, вызывающих изменения кишечной стенки. Псевдомембранозный колит - госпитальная инфекция, доминирующая среди кишечных поражений, однако бактериологически трудно выявляемая (сложности выделения и изучения анаэробов). Для диагностики этого заболевания прибегают как к выделению возбудителя из испражнений, так и к обнаружению токсина. Токсин обнаруживают по его цитопатическому действию (ЦПД), проявляемому на различных культурах клеток. Его специфичность устанавливают по реакции нейтрализации ЦПД антитоксической сывороткой. Для обнаружения и идентификации токсина могут быть использованы ИФА и ПЦР.

Неспорообразующие анаэробы

Одно то, что анаэробы составляют большинство в микробных биоценозах человека, заставляет предположить основную роль их в

развитии патологических процессов. В табл 3. представлены неспорообразующие анаэробные бактерии (НАБ), вызывающие гнойно-воспалительные процессы.

Таблица 3

**Неспорообразующие анаэробные бактерии (НАБ) –
возбудители оппортунистических инфекций**

Род	Виды
Грамотрицательные палочки	
Bacteroides	B. fragilis B. vulgatus
Porphyromonas	P. asacharolyticus P. endodontalis P. gingivalis
Prevotella	P. melaninogenica P. oralis P. bivia
Fusobacterium	F. nucleatum F. necrophorum F. varium
Leptotrichia	L. buccalis
Грампозитивные кокки	
Peptococcus	P. niger
Peptostreptococcus	P. magnus P. micros P. anaerobus
Грампозитивные палочки	
Actinomyces	A. bovis A. israelii

Являясь УПМ, они имеют ряд преимуществ:

- Высокий уровень содержания их в полости рта и кишечника, вследствие чего возникает высокая вероятность эндогенной инфекции
- Устойчивость к большинству антибактериальных препаратов
- Наличие факторов вирулентности (табл. 4)

В материале от больного могут определяться одновременно ассоциации 3-5 и более видов облигатно-анаэробных бактерий или их сочетания с факультативными анаэробами (чаще – стафилококками и стрептококками) и аэробами (например, синегнойной палочкой).

Характерными чертами воспаления, вызванного НАБ, являются:

1. прогрессирование процесса от местного к общему (выраженная тенденция к генерализации процесса);
2. полимикробный характер процесса (микст-инфекция);
3. последовательная смена доминирования аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных видов.

Таблица 4

Факторы вирулентности неспорообразующих анаэробных бактерий (НАБ)

Факторы вирулентности		Биологический эффект	Возбудители
Поверхностные структуры клетки	Пили	Адгезия к субстрату	Грамотрицательные НАБ
	Капсула	Защита от фагоцитоза	Бактероиды
Ферменты	Коллагеназа	Разрушает коллагеновые волокна соединительной ткани, способствуя распространению возбудителей в инфицированных тканях	<i>B. fragilis</i> Фузобактерии
	Нейраминидаза	Разрушает гликопротеиды, содержащие нейраминовую кислоту	<i>P. melaninogenica</i>
	ДНК-аза	Вызывают внутрисосудистые изменения из-за повышенной свертываемости крови в результате разрушения гепарина	Бактероиды
	Гепариназа		
Фибринолизин	Растворяя тромб, может привести к развитию септического тромбофлебита	Бактероиды	

	Бета-лактамаза	Разрушает бета-лактамыные антибиотики, определяя лекарственную устойчивость бактерий	Бактероиды
Токсины	Эндотоксин	Общетоксическое повреждающее действие на органы и ткани	Грамотрицательные НАБ
	Лейкоцидин	Повреждает лейкоциты	Бактероиды Фузобактерии
	Гемолизины (альфа- и бета)	Вызывают лизис эритроцитов	F. necrophorum
	Гемагглютинин	Вызывает агглютинацию эритроцитов	F. necrophorum
Метаболиты	Летучие и длинноцепочечные жирные кислоты	Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов	Большинство НАБ

В качестве главных условий для развития неспоровых анаэробов на месте внедрения в ткани необходимы отрицательный окислительно-восстановительный потенциал среды, бескислородная атмосфера и наличие факторов роста. Эти условия могут существовать до попадания микроорганизмов в ткани (например, при сахарном диабете парциальное давление кислорода в мышцах и подкожной клетчатке на 40% ниже нормы; низкое давление наблюдается в омертвевших тканях, при ишемии, спазме сосудов или их сдавлении), а могут и создаваться в ходе самой инвазии.

Особое место в патогенезе инфекций, вызываемых анаэробами, занимает их симбиоз между собой или анаэробов с аэробными микроорганизмами. В основном, это связано с поглощением свободного кислорода в тканях аэробами и тем, что аэробы синтезируют особые вещества (факторы роста), способствующие росту анаэробов.

Есть примеры, когда отсутствовал лечебный эффект пенициллина при раневой инфекции, вызванной анаэробами (клостридиальными) в сочетании с нечувствительной к пенициллину грамотрицательной микрофлорой. Микробный синергизм может быть

направлен против лечебных препаратов или снижать резистентность организма.

Но не только аэробы покровительствуют анаэробам, возможен и обратный эффект. В экспериментах показано, что бета-лактамаза, продуцируемая *B. fragilis*, при совместном его росте со стрептококком, способна в тысячи раз повысить его устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином. Работы других исследователей продемонстрировали, как *B. fragilis*, выделяя во внешнюю среду антифагоцитарные факторы, защищает протей и эшерихии от действия человеческих лейкоцитов.

Патогенез оппортунистических инфекций

Развитие и течение оппортунистических инфекций зависит от следующих кардинальных факторов: со стороны возбудителя — высокая и гетерогенная инфицирующая доза, наличие определенного набора факторов патогенности, гетерогенность и изменчивость популяции и микробиоценозов, пассивное проникновение во внутреннюю среду организма человека. Со стороны организма человека — нарушенная целостность покровов, сниженная напряженность естественного иммунитета, недостаточная способность к развитию приобретенного противоиного иммунитета; со стороны внешней среды — наличие факторов эффективной передачи возбудителя болезни от инфицированного человека неинфицированному.

Устойчивость организма к инфекции в значительной степени связана с факторами естественной резистентности (механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры), а также с реакциями специфического иммунитета. Если эти механизмы находятся в нормальном активном состоянии, то клинические манифестации болезни маловероятны, особенно при заражении малопатогенным микробом. Если страдает одно или несколько звеньев в системе специфической или неспецифической защиты, то становится вполне вероятным возникновение инфекции одного заболевания, даже при заражении малопатогенным микробом. Короче говоря, иммунный статус организма играет определенную роль в возникновении оппортунистических инфекций.

Все оппортунистические инфекции развиваются на фоне снижения показателей неспецифической резистентности организма у так называемых «иммунокомпромиссных хозяев», к которым относятся онкологические больные, больные хроническими инфекционными заболеваниями, лица, перенесшие обширные оперативные вмешательства, больные пожилого возраста, недоношенные младенцы, больные сердечно-сосудистыми заболеваниями с регионарными нарушениями кровообращения (ишемия и некрозы тканей), лица,

страдающие ожирением и сахарным диабетом, больные, получающие иммунодепрессивную лекарственную терапию (кортикостероидные гормоны, цитостатики, ряд антибиотиков и многие другие препараты), и т. п.

Так как УПМ являются преобладающими представителями нормальной микрофлоры организма человека, то и подавляющее большинство оппортунистических инфекций носит эндогенный характер. При целом ряде патологических состояний, ведущих к снижению иммунореактивности макроорганизма, УПМ нормальной флоры приобретают способность преодолевать тканевые барьеры, в норме для них непреодолимые, и проникать во внутреннюю стерильную среду организма. Попадание УПМ во внутреннюю среду организма влечет за собой колонизацию ими различных органов и систем организма, что клинически проявляется в виде гнойно-септического процесса различной локализации и степени тяжести.

Развитие или не развитие инфекционного процесса в первую очередь зависит от входных ворот и способности возбудителя к адаптации в них. Большинство патогенных микробов имеет специфические входные ворота. Естественное попадание их в другие биотопы не приводит к развитию инфекции. УПМ способны вызывать инфекцию при попадании в любые органы и ткани, что является одной из причин многогранности оппортунистических инфекций.

Способность к адаптации имеет решающее значение для патогенных микробов, поскольку они должны выдержать конкуренцию со стороны хозяина и защитной микрофлоры входных ворот. Тем не менее, адаптация их в большинстве случаев происходит успешно, так как ее механизмы отработаны долгой историей взаимоотношений паразита и хозяина. Условно - патогенные виды микробов хорошо адаптированы к своему хозяину и легко адаптируются в случае попадания в аналогичные биотопы другого человека. Эффективность адаптации транзиторных УПМ в значительной мере зависит от совпадения экологической ниши с индигенными видами и характера экологических связей между ними ~ совпадение экологической ниши и конкурентные отношения препятствуют адаптации в месте входных ворот и наоборот. Та же закономерность характерна для действия элиминирующих механизмов входных ворот хозяина: они активны против патогенных видов, менее активны или вовсе неактивны против условно - патогенных. Исключение составляет кровь и другие внутренние среды, элиминирующее действие которых направлено как против патогенных, так и против УПМ, причем первые более резистентны к нему.

В механизме адаптации проникших в организм микробов в последнее время большое значение придается способности микробов к адгезии на поверхности эпителиальных клеток, которая приводит с

помощью пилей и адгезинов (мукополисахаридов, муко- и липопротеидов). Многие исследователи оценивают адгезивные свойства как важный фактор патогенности УПМ, обуславливающий не только начальный этап инфекции, но и все последующие. В это представление не укладываются наблюдения о сплошной адгезии эпителиальных клеток здоровых людей представителями нормальной микрофлоры. Более того, эпителий с прилипшим к нему слоем микробов является экологически единой структурой, выполняющей защитную функцию. Исходя из этого можно думать, что в развитии инфекции имеют значение не столько адгезивные свойства, сколько их сочетание с конкурентной активностью в отношении нормальной микрофлоры и устойчивость к ее конкурентному действию.

Материальная основа следующих этапов инфекции — инвазия во внутреннюю среду организма и подавления фагоцитарного и других элиминирующих механизмов внутренней среды организма хозяина - УПМ, в отличие от патогенных, отсутствует или обнаруживается у отдельных штаммов или вариантов вида, например у больничных. Поэтому для развития инфекции необходим пассивный занос и дефицит элиминирующих механизмов иммунной системы, на что указывалось выше.

Повреждение клеток и тканей организма хозяина УПМ вызывают с помощью эндотоксина и ферментов агрессии. Они не способны к внутриклеточному паразитированию и, за исключением отдельных штаммов, не выделяют экзотоксинов. Эндотоксин грамотрицательных бактерий является универсальным фактором патогенности. Мишенью для него являются поверхности клеток почти всех органов человека, что определяет многоорганность и идентичность или близость вызванных ими поражений. Поскольку токсичность эндотоксина не велика, то только высокие концентрации его могут вызвать клинически выявляемые поражения, которые образуются при одновременной гибели и лизисе больших количеств бактерий. Ряд УПМ, помимо эндотоксина, содержит и выделяет во внешнюю среду пока плохо идентифицированные вещества, оказывающие цитотоксическое и цитолитическое действие.

УПМ выделяют большое количество ферментов агрессии (гиалуронидаза, эластаза, коагулаза, фибринолизин, нейраминидаза, лецитиназа, нуклеазы, дезаминазы, декарбоксилазы и др), оказывающие деполимеризующее или конформационное действие на свободные или входящие в состав клеток и волокон молекулы. Повреждающее действие ферментов агрессии обусловлено не только разрушением структур клеток, тканей и органов, но и токсическим действием продуктов ферментативного распада (мочевина, сероводород, амины и др.).

Таким образом, УПМ обладают почти тем же набором факторов патогенности, как и патогенные микроорганизмы. Следует иметь в виду, что в отличие от патогенных микробов, у которых набор факторов патогенности специфичен и универсален для вида, у условно – патогенных видов он в значительной степени варьируебен и малоспецифичен. Перечисленные факторы патогенности, кроме эндотоксина, выявляются у условно патогенных микробов, как правило, в неполном и разном комплекте.

Резюмируя вышесказанное, к основным особенностям оппортунистических инфекций можно отнести следующие:

- Возбудители не имеют тканевого тропизма;
- Клиническая картина зависит не от вида возбудителя, а от пораженного органа;
- Нередко протекают в форме микст-инфекции со склонностью к хронизации и генерализации;
- Имеют медленное развитие вследствие низкой напряженности иммунного ответа;
- Плохо поддаются лечению за счет множественной лекарственной устойчивости возбудителей;
- Часто протекают как внутрибольничные инфекции, т.к. возбудители обладают невысокой контагиозностью, и здоровые люди к ним невосприимчивы.

Глава 2

Нозокомиальные инфекции: этиология, эпидемиология, особенности клинического течения.

Внутрибольничными, госпитальными или нозокомиальными инфекциями (ВБИ) считают такие инфекционные заболевания, которые возникают у человека в результате пребывания и лечения в стационаре или обращения его в лечебное учреждение за медицинской помощью, а также у сотрудников медицинских учреждений, инфицирующихся во время проведения лечебных и диагностических процедур.

Внутрибольничные заболевания снижают эффективность лечения в стационаре, увеличивают сроки госпитализации, повышают летальность, наносят значительный экономический ущерб. По данным различных авторов, частота внутрибольничных инфекций варьирует от 6% до 27% в зависимости от специфики стационара. Наиболее восприимчивыми к больничным инфекциям являются больные хирургических и реанимационных отделений, они составляют примерно

92% от всех случаев внутрибольничной инфекций. Остальные 8% приходятся на больных стационаров терапевтического профиля и родовспомогательных учреждений. При этом выделяется группа наиболее высокого риска, в которую входят новорожденные и лица старше 65 лет, а также пациенты с ослабленной иммунной защитой.

Рост ВБИ связан с:

- Понижением иммунобиологической резистентности людей;
- Изменением биологических свойств микроорганизмов, являющихся возбудителями заболеваний;
- Изменением медицинских технологий.

ВБИ присоединяются к основному заболеванию и характеризуются высокой контагиозностью, широким спектром возбудителей и разнообразием путей их передачи, возможностью вспышек в любое время года. В стационарах различного профиля складываются специфические условия со своими особенностями, которые и определяют характер и возможности формирования эпидемических штаммов, которые сформировались под влиянием комплекса экологических факторов, вызывающих в медицинских учреждениях вспышки заболеваний.

Этиология внутрибольничных инфекций

Понятие «внутрибольничная инфекция» объединяет большую группу различных эндогенных и экзогенных заболеваний, в формировании которых может принимать участие множество видов как патогенных, так и условно-патогенных возбудителей бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной природы. Участие в инфекционном процессе одновременно большого числа разных возбудителей создает угрозу частых супер – и реинфекций.

Структура ВБИ определяется госпитальными гнойно-септическими инфекциями или ГВЗ различной локализации (в 85% случаев), а также сальмонеллезами, эшерихиозами, вирусными гепатитами (в 15% случаев).

Наиболее частыми возбудителями ВБИ являются:

- Грамотрицательные факультативно-анаэробные и аэробные палочки (УПЭБ – E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp. и др., НГОБ – Pseudomonas aeruginosae, Acinetobacter spp. и др.)
- Грамположительные кокки (St. aureus, St. epidermidis, Str. pyogenes, E. faecalis);
- Грамположительные и грамотрицательные, чаще анаэробные, палочки (Clostridium difficile, Bacteroides spp.)
- Грибы (дрожжевые и дрожжеподобные, Aspergillus spp.)

Кроме того, среди возбудителей ВБИ регистрируются *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Legionella pneumophila*, а также хламидии и микоплазмы.

Указанные микроорганизмы обуславливают как спорадические случаи заболевания, так и вспышки внутрибольничных инфекций. Штаммы бактерий, выделенные от больных, характеризуются высокой вирулентностью и обладают множественной химиорезистентностью.

Часто ВБИ вызываются ассоциациями возбудителей. Например, прогрессивная синергистическая гангрена брюшной стенки является послеоперационным осложнением, которое вызывается совместным действием золотистых стафилококков и негемолитических стрептококков.

Основные причины внутрибольничных заболеваний

Выделяют следующие основные причины возникновения и роста внутрибольничных инфекций:

- Медицинские манипуляции и их характер. Возрастает роль инвазивных лечебных и диагностических процедур, особенно опасны экстренные хирургические вмешательства;
- Создание больших клинических комплексов, скученность в стационаре, замкнутость помещения создают условия для формирования госпитальных штаммов микроорганизмов, обладающих высокой лекарственной устойчивостью;
- Нахождение в стационаре бактерионосителей среди больных и медицинского персонала;
- Нарушение санитарно-гигиенического режима в лечебном учреждении, связанного с неправильной обработкой помещений, с соблюдением чистоты воздуха в операционных, реанимационных, перевязочных, родильных отделениях. Нарушение персоналом правил асептики и антисептики, личной гигиены;
- Нерациональная терапия антибиотиками, гормональными препаратами и другими химиотерапевтическими препаратами, снижающими иммунореактивность больных;

Эпидемиология нозокомиальных инфекций

Характеристика источников ВБИ

Основными источниками внутрибольничных инфекций являются больные или бактерионосители различных видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

- Медицинский персонал (врачи, медицинские сестры, санитарки);

- Матери в акушерских стационарах и отделениях для детей раннего возраста - носители или больные со стертыми формами;
- Лица, привлекающиеся к уходу за больными, а также посетители, навещающие больных;
- Внешняя среда стационара, что обусловлено высокой устойчивостью возбудителей к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, их способностью существовать и размножаться в условиях минимального количества питательных веществ.

Пути передачи возбудителей ВБИ

- Воздушно-капельный;
- Контактнo-бытовой через предметы ухода за больным, белье, руки персонала;
- Специфические артификальные - инструментальный, имплантационный, ангиогенный (постинфузионный, посткатетеризационный).

Возникновение и течение ВБИ определяется следующими факторами:

- При лечебно-диагностических манипуляциях у больных возможно формирование необычных входных ворот инфекции с непосредственным внедрением возбудителя(ей) во внутреннюю среду организма (кровоток, органы и ткани)
- Среди людей, ослабленных основным заболеванием, оперативным вмешательством или травмой, происходит развитие процесса в замкнутом ограниченном пространстве стационара.

Таким образом, особенности эпидемиологического процесса ВБИ зависят от свойств возбудителя, типа учреждения, контингента больных, качества организации медицинской помощи, санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов. Большую роль играет значительное обсеменение объектов окружающей среды вследствие активной циркуляции госпитальных штаммов условно патогенной микрофлоры между больными и персоналом, способствующего формированию нового контингента носителей. В связи с этим очень важно контролировать эпидемиологическую обстановку в конкретном стационаре и соответствующим образом корректировать практику лечения внутрибольничных инфекций.

Основные варианты клинического течения ВБИ и их этиология

- **Инфекции нижних дыхательных путей (45-50%)**

- **Инфекции мочевыводящих путей (14-17%)**
- **Инфекции кожи, мягких тканей и раневые инфекции (5-15%)**
- **Инфекции кровотока (1,5-22%)**
- **Инфекции желудочно-кишечного тракта (1%)**
- **Прочие (интраабдоминальные и малого таза)**

Так, в России по результатам многоцентрового исследования, проведенного в 1999-2002 гг., наиболее частыми видами нозокомиальных инфекций в ОРИТ (отделениях реанимации и интенсивной терапии) явились инфекции нижних отделов дыхательных путей (46,4%), инфекции кожи и мягких тканей (14,5%), интраабдоминальные инфекции (14,2%), инфекции мочевыводящих путей (14,1%), инфекции кровотока (8,3%).

Этиологическая структура гнойно-воспалительных заболеваний различной локализации приведена в таблице (приложение 1).

2.1. Инфекции дыхательных путей

На сегодняшний день пневмония остается не только одним из распространенных заболеваний, но и частой причиной смерти.

Пневмония – понятие, объединяющее в себе различные воспалительные заболевания легких, которые могут возникать как самостоятельно, так и явиться осложнением других болезней. Таким образом, к пневмониям относят очаговые поражения легочной ткани, сопровождающиеся внутриальвеолярной экссудацией, которая выявляется при физикальном и (или) инструментальном исследовании. Заболевание сопровождается различной степени выраженности лихорадочной реакцией и интоксикацией.

Пневмонии могут развиваться как экзогенная, так и эндогенная инфекция. В первом случае источником инфекции являются больные люди и животные. Пути распространения – воздушно-капельный и искусственный.

Пневмонии относятся к полиэтиологическим заболеваниям, возбудители которых принадлежат к различным группам микроорганизмов: бактерии, вирусы, грибы и простейшие, но основными все же являются бактериальные и вирусные пневмонии.

С точки зрения клинического микробиолога, наиболее значимым является подразделение пневмоний на внебольничную и внутрибольничную. Такое деление не связано с тяжестью течения заболевания. Основным критерием разграничения двух форм является то окружение, в котором развилась пневмония.

Внебольничная пневмония, или домашняя, амбулаторная. Пневмония развивается как первичное острое заболевание еще до поступления больного в стационар. Ее развитие обусловлено

поражением легких патогенными или условно-патогенными микроорганизмами, которые обладают повышенной вирулентностью.

Основными возбудителями внебольничных пневмоний являются: в 50-90% случаев, особенно у людей среднего и пожилого возраста – *Str. pneumoniae*; в 20-30% случаев, чаще у лиц молодого возраста и у детей старше 5 лет – *M. pneumoniae*; менее чем в 5% случаев – *St. aureus*; с такой же частотой – *E. coli*, *K. pneumoniae*; в 2-8% случаев – *S. pneumoniae*;

в 2-10% случаев с очень высоким уровнем смертности – *L. pneumophila*; в 1-2% случаев – *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Стоит отметить тот факт, что у детей до пятилетнего возраста, особенно на первом году жизни, основными возбудителями внебольничных пневмоний являются RS-вирусы и вирусы парагриппа 3 типа.

В результате исследований, проведенных нами в стационарах г. Якутска с 2007 по 2010 гг., показано, что у больных в возрасте от 30 до 60 лет из мокроты выделялись следующие возбудители: *Str. pneumoniae* – 35%; *K. pneumoniae* – 29%; *Str. viridians* – 18%; *E. coli* – 11% и *S. aureus* в 7% случаев. У пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) также лидируют *Str. pneumoniae* и *K. pneumoniae* (31 и 22% соответственно), также выявляется *Str. viridians* в 17% случаев, *E. coli* – 13%, но возрастает этиологическая роль *St. aureus*, который обнаруживался у 17% больных.

Внутрибольничная (госпитальная или нозокомиальная) пневмония, в отличие от внебольничной, может развиваться уже через 48 часов или в более поздние сроки после поступления больного в стационар. Она присоединяется к заболеванию, ставшему причиной госпитализации больного. Ее развитие обусловлено такими основными факторами риска, как:

- Хирургические вмешательства на органах грудной клетки и брюшной полости;
- Госпитализация в отделение интенсивной терапии
- Искусственная вентиляция легких, особенно длительная и повторная;
- Длительное пребывание в стационаре.

С учетом сроков развития, тяжести течения, наличия или отсутствия факторов риска полирезистентных возбудителей нозокомиальная пневмония подразделяется на:

- *раннюю* – возникает в течение первых 5 дней с момента госпитализации, в основном это респираторассоциированная пневмония прежде всего на ИВЛ, вызывается возбудителями, чувствительными к традиционно используемым АМП (*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *St. aureus*, грамотрицательными аэробными бактериями), имеет более благоприятный прогноз.
- *позднюю* – развивается не ранее 6-го дня госпитализации, характеризуется более высоким риском наличия

полирезистентных возбудителей (УПЭБ - *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, НГОб - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и другие грамотрицательные аэробные бактерии (*S. maltophilia*, *B. septicus*), а также *St. aureus* (MRSA)) и менее благоприятным прогнозом.

2.2. Инфекции мочевыводящих путей

По локализации инфекции МВП подразделяются на инфекции верхних: пиелонефрит, гнойно-деструктивные поражения почек (апостематозный, эмфизематозный пиелонефрит, абсцесс, карбункул почки) и нижних отделов МВП: цистит, уретрит, простатит.

По состоянию мочевыводящих путей и наличию сопутствующих заболеваний инфекции МВП делятся на неосложненные и осложненные.

К *неосложненным* относят инфекции МВП, развившиеся у женщин 18-55 лет при отсутствии стриктур, аномалий, инородных тел в МВП и при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, иммунодефицит). Неосложненные инфекции МВП более чем в 95% случаев вызываются одним возбудителем (моноинфекция), наиболее часто из семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем является *E. coli* – 80-90%, гораздо реже другие УПЭБ – *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* и др. (4-6%), а также *St. epidermidis* (3-5%) или энтерококками.

Осложненные инфекции возникают у пациентов с обструктивными уропатиями (мочекаменная болезнь), вследствие инструментальных (инвазивных) методов исследования и лечения, на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Любые инфекции МВП у мужчин считаются осложненными.

Выделяют внебольничные (возникают в амбулаторных условиях) и нозокомиальные (развиваются спустя 48 часов пребывания пациента в стационаре) инфекции МВП. 80% внутрибольничных инфекций МВП связано с наличием урокатетеров и дренажей, поскольку особое место в патогенезе данной группы заболеваний занимают микробные биопленки, которые представляют организованные сообщества взаимодействующих бактерий, органических полимеров, покрывающих поверхность катетеров, мочевых камней и инородных тел (при наличии), уроэпителия. Бактерии, находящиеся в биопленках, менее чувствительны к антибактериальным препаратам. При неосторожных манипуляциях целостность биопленки может нарушаться и консорциумы микроорганизмов поступают в кровоток, вызывая бактериемию и связанную с ней лихорадочную реакцию. В тяжелых случаях и у иммунокомпромированных пациентов возможно развитие уросепсиса.

При осложненных инфекциях МВП частота выделения *E. coli* уменьшается до 40-60%, чаще встречаются другие возбудители -

энтерококки, *St. aureus*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы (преимущественно *C. albicans*). Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% вызывается *St. aureus*. Основными возбудителями апостематозного пиелонефрита, абсцесса почки с локализацией в медуллярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Нашими исследованиями показано, что у лиц с инфекциями МВП, находящихся в стационаре, в 100% случаев выделялись *E. coli*. Тогда как у амбулаторных пациентов разного пола и возраста спектр возбудителей более широк: в 38% случаев выделялись *E. coli*, в 29% - *E. faecium*, у 19% обнаруживались *St. aureus* и в 14 % случаев - *K. pneumoniae* (2007-2010 гг).

2.3. Инфекции кожи, мягких тканей и раневые инфекции

Микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, весьма разнообразны и зависят от места локализации очага, причины возникновения. Наиболее часто возбудителями гнойно-воспалительных инфекций кожи являются стафилококки (*St. aureus*, *St. epidermidis*) и энтерококки; при перитоните в материале больного обнаруживаются грамотрицательные бактерии, анаэробные палочки (*Bacteroides fragilis*) и клостридии. Послеоперационные гнойные осложнения обусловлены следующими возбудителями: стафилококки, стрептококки, бактероиды, клостридии и т.д. В воспалительных процессах участвуют, как правило, несколько микроорганизмов, но ведущее значение следует отдавать тем видам, количество которых преобладает в данной ассоциации, для этого используют критерии количественной оценки микробного роста.

Основными возбудителями ожоговой инфекции являются *St. aureus*, *P. aeruginosa*. Инфицирование ожоговых поверхностей происходит бактериями, содержащимися на одежде больного, медицинского персонала, в воздухе, а также микроорганизмами, являющимися обитателями кожи и слизистых больного. Наибольшую опасность для больного представляют госпитальные штаммы микроорганизмов, обладающие высокой устойчивостью к антибиотикам. На ожоговой поверхности создаются благоприятные условия для колонизации микроорганизмами эндогенного и экзогенного происхождения. Происходит снижение иммунологической реактивности организма в целом. Поэтому инфекционный процесс, начавшийся в ожоговой ране, может генерализоваться и привести к развитию таких тяжелых осложнений ожоговой болезни, как сепсис. От 5 до 20% неудачных исходов операций у ожоговых больных являются результатом местных инфекционных осложнений. Более чем у 10% пострадавших течение ожоговой болезни осложняется развитием сепсиса, из них 77% случаев в сочетании с пневмонией.

2.4. Инфекции кровотока

Нозокомиальные инфекции кровотока (ИК) составляют от 1,5 до 22%. Различия в частоте связаны с использованием внутривенных сосудистых систем, особенностями популяции пациентов, профилем стационара, длительностью госпитализации.

Бактериемия – фаза патогенеза инфекционных заболеваний, во время которой возбудитель попадает в кровь и переносится с ней в другие места локализации (биотопы). При этом значительная часть его гибнет, вызывая интоксикацию, остальные захватываются клетками лимфоидно-макрофагальной системы, гибнут или персистируют в них. Размножения возбудителя в крови при бактериемии не происходит, поскольку кровь сохраняет свои естественные бактерицидные свойства.

Кратковременная (транзиторная) бактериемия возможна при голодании, переутомлении, перегревании, переохлаждении, травмах и некоторых медицинских вмешательствах.

Бактериемия нередко осложняет течение тяжелых форм инфекций, вызываемых условно-патогенными бактериями. В этих случаях бактериемия переходит в сепсис.

Сепсис (греч. *sepsis* - гниение) - тяжелое острое или хроническое генерализованное заболевание крови, обусловленное наличием очагов гнойного воспаления с непрерывным или периодическим поступлением возбудителя в кровь. Для сепсиса характерны тяжелые общие расстройства и последовательное образование новых очагов в органах и тканях. Возбудители сепсиса обычно отличаются полиорганотропностью и получают возможность в условиях иммунодефицита и снижения бактерицидных свойств крови размножаться в кровеносной и лимфатической системах.

Формами сепсиса являются *септицемия* (размножение возбудителя в кровеносной и лимфатической системах без образования гнойных очагов в органах и тканях) и *септикопиемия* (размножение возбудителя как в кровеносной и лимфатической системах, так и метастатическое размножение в различных органах и тканях).

Чаще всего сепсис является следствием генерализации локальных гнойных очагов. Наиболее частые *возбудители сепсиса* - стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии из семейств *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*, многие возбудители - оппортунисты. В зависимости от входных ворот, локализации первичного очага и других причин выделяют сепсис послеродовый, отогенный, одонтогенный, послеабортный, перитонеальный, раневой, ожоговый, уросепсис, сепсис новорожденных. Выделяют также криптогенный сепсис - когда первичный очаг обнаружить не удается.

В последнее время все ангиогенные нозокомиальные инфекции на 75% связаны с внутрисосудистыми катетерами и в 25% случаев имеют первичный очаг.

К факторам риска развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) можно отнести возраст пациента (до 1 года и старше 60 лет), нейтропению, иммуносупрессивную терапию, нарушение целостности кожных покровов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет и др.) и очага инфекции.

Основными возбудителями данных инфекций являются *Staphylococcus* spp. (особенно возрастает роль *S. epidermidis*), *P. aeruginosae*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.

Клинически сепсис, бактериемия проявляется как сильный озноб, лихорадка, токсикоз. Для установления этиологической роли в данном заболевании необходимо выделение микроорганизма из крови больного, а для определения КАИК необходимо, наряду с бактериологическим исследованием крови, исследование внутрисосудистого катетера полуколичественным методом (методика описана в приложении 2).

2.5. Нозокомиальные микозы

Грибы - эукариотические одно- и многоклеточные организмы, в большинстве случаев - сапрофиты. Из многих десятков тысяч известных видов грибов патогенны для человека не более нескольких сотен видов. Они вызывают заболевания - микозы. Выделяют два типа роста грибов - дрожжевой и гифальный (плесневый). Дрожжи идентифицируют по биохимическим свойствам - утилизации углеводов и другим метаболическим особенностям, а также по данным микроскопии, плесневые грибы - по характеру колоний, типу роста, морфологии структур, обуславливающих вегетативное размножение.

Большую часть возбудителей микозов человека относится к *несовершенным грибам (дейтеромицетам)*, половая (совершенная) стадия размножения у которых отсутствует. В зависимости от условий существования некоторые грибы обладают *диморфизмом* - могут быть мицелиальными (гифальными) или дрожжеподобными.

Выделяют следующие основные группы микозов.

1. Поверхностные микозы (сапрофитии).
2. Микозы кожи или ее придатков - дерматомикозы.
3. Подкожные микозы (болезни имплантации, при травме).
4. Системные микозы - респираторные, при поражении внутренних органов - висцеральные микозы.
5. Оппортунистические микозы.

Возбудители оппортунистических микозов - преимущественно сапрофиты из внешней среды (*Aspergillus*, *Mucor*) или эндопатогены

(Candida). Оппортунистические микозы чаще развиваются при глубоких иммунодефицитах (например, при СПИДе), при нарушениях местной резистентности (ожоги, глубокие ранения), сахарном диабете и т.д. Среди оппортунистических микозов чаще отмечают *пневмоцистоз, криптококкоз, кандидоз и аспергиллез*.

Пневмоцистоз

Pneumocystis carinii имеет тонкую капсулу, круглой или серповидной формы. Инфекционная форма - *спорозоит*, который в ткани легкого превращается в *трофозоит*, который размножается делением. Пневмоцистоз чаще развивается у детей в возрасте до одного года с врожденными дефектами иммунитета, у взрослых наиболее часто связан с ВИЧ-инфекцией. Пневмоциста - внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани, в просвете альвеол она осуществляет жизненный цикл. Основной путь передачи - воздушно-капельный (со слюной или мокротой), иногда - трансплацентарный. Основные источники (кроме человека) - овцы, собаки, грызуны.

Клинически характерна интерстициальная пневмония с поражением межальвеолярных перегородок, нарушениями дыхания и газообмена, развитием гипоксии. У лиц с тяжелыми иммунодефицитами пневмоцистоз носит фатальный характер.

На питательных средах пневмоциста не растет. Для диагностики используют :

- выявление возбудителя в окрашенных мазках мокроты и слизи (бронхоальвеолярный лаваж, ларингоскопия) - наиболее типичны восьмиядерные цисты (розетки), вегетативные формы выявить трудно;
- ИФА, однако необходимо учитывать частое выявление антител у здоровых лиц.

Кандидоз

Род *Candida* относят к группе условно - патогенных дрожжевых грибов. Увеличение кандид связанно с применением антибиотиков и развитием дисбактериозов, поскольку некоторые виды (*Candida albicans*, например) входят в состав нормальной микробной флоры организма человека. Обычно кандидозы возникают эндогенно как следствие дисфункций иммунной системы и метаболических нарушений (сахарный диабет, применение глюкокортикоидов и др.). Урогенитальный кандидоз передается половым путем. В настоящее время грибы рода *Candida* (чаще *C. albicans*) - одни из наиболее распространенных возбудителей оппортунистических микозов. Наиболее типичные клинические проявления - молочница (чаще ротовой полости), вульвовагинит, диссеминированный кандидоз.

Candida - диморфные грибы, представленные дрожжевой фазой овальной формы и мицелиальной фазой (псевдо- и истинные гифы). Псевдомицелий (цепочки из удлиненных клеток) встречается у

большинства видов, некоторые виды (*C. albicans*) образуют терминальные хламидоспоры.

Диагностика микроскопическая, бактериологическая, серологическая (РСК, ИФА). *Candida* выделяют на среде Сабуро, кровяном и глюкозном агаре, пивном сусле, растительных отварах. Колонии мягкие, кремоватые, напоминают “капли майонеза”.

Криптококкоз

Из представителей рода *Cryptococcus* основное значение имеет *C. neoformans*, чаще выделяемый из птичьего помета и преимущественно попадающий в организм воздушно - пылевым путем. Возбудитель - оппортунист, развивается в организме на фоне Т- клеточного иммунодефицита. *C. neoformans* существует в несовершенной (дрожжевой) и совершенной (половой) фазах. В первом случае выявляют сферические клетки, окруженные слизистой капсулой, в совершенной фазе криптококк имеет гифы с большим количеством концевых базидий. Капсула - основной фактор патогенности.

Первичный очаг чаще образуется в легких, возможно вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов. Основная форма поражений при ВИЧ- инфекции - менингит. Нейротропизм криптококка объясняется отсутствием в спинномозговой жидкости антикриптококкового и фунгиостатических факторов, имеющих в крови, наличием в спинномозговой жидкости ряда питательных веществ для размножения этого гриба. Криптококкоз может также быть в глазной, кожной и диссеминированной формах.

Диагностика криптококкоза включает микологическое исследование патологического материала, цитологическое (выявляют капсулированные дрожжевые клетки) и биохимическое исследование спинномозговой жидкости, выявление антигена и антител в ликворе и сыворотке крови (ИФА). На микологических средах образует блестящие сочные колонии, на среде Сабуро - кремово- коричневые.

Аспергиллез

Плесневые грибы рода *Aspergillus* относятся к группе головчатых высших плесеней с преимущественно бесполом размножением посредством конидий. Для вегетативных гиф характерно наличие перегородок (септ) и ветвление. Конидии могут быть окрашены в различные цвета. Грибы этого рода широко распространены в почве, на растениях (зерновые культуры), в воде. Споры часто попадают в воздух. Основные возбудители аспергиллезов человека - *A.fumigatis*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*. Повсеместная распространенность аспергилл делает их наиболее опасными агентами для пациентов с дефектами иммунной системы.

Клинически аспергиллезы протекают с преимущественным поражением легких, часто сопровождаются выраженными аллергическими реакциями, а у лиц с иммунодефицитом может

генерализованно возникать диссеминированный аспергиллез, часто заканчивающийся летально.

Лабораторная диагностика:

1. Обнаружение мицелия и характерных органов спороношения (конидиеносцев) в биоптатах.
2. Выделение культуры гриба. На среде Сабуро быстро образуют плоские колонии, сначала белые, слегка пушистые или бархатистые, затем в зависимости от вида принимают синеватую, коричневую, желтоватую окраску.
3. ИФА.

Глава 3

Диагностика внутрибольничных инфекций

Микробиологические методы, как это вытекает из рассмотренных выше особенностей условно-патогенных микроорганизмов и оппортунистических инфекций, имеют решающее значение в постановке этиологического диагноза, в выработке рациональной схемы терапии и в предупреждении развития вторичных случаев заболевания.

Микробиологические исследования при заболеваниях, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, направлены на выделение всех микроорганизмов, находящихся в патологическом материале, что существенно отличает их от аналогичных исследований при заболеваниях, вызванных истинно патогенными микроорганизмами, когда проводится поиск определенного возбудителя.

Главным методом микробиологической диагностики оппортунистических инфекций в настоящее время является *бактериологический метод*, заключающийся в посеве на искусственные питательные среды клинического патологического материала от больного с целью выделения и идентификации чистых культур всех возбудителей и изучении необходимых для терапевтических и профилактических целей свойств возбудителей. Диагностическая ценность других методов ограничена.

Микроскопический метод позволяет выявлять в мазках патологического материала бактерии только в случае их массивного содержания (10^5 и более КОЕ/мл) и из-за близости морфологии бактерий позволяет только ориентировочно судить о возбудителе, относя его к крупным таксонам (палочки, кокки, спирохеты, грамположительные или грамотрицательные и т.п.). Результаты бактериоскопии могут быть использованы при выборе питательных сред и ориентировочном суждении о возбудителях. В редких случаях микроскопически удается определить род или даже вид возбудителя,

если он имеет характерную морфологию (кlostридии, фузобактерии). В идентификации грибов и простейших возможности микроскопического метода шире. Введение в практику иммунофлюоресцентного метода расширяет возможности микроскопического метода, но и в этом случае он не может заменить бактериологический метод, поскольку не позволяет определить чувствительность возбудителя к химиотерапевтическим препаратам и ряд других, необходимых для практики свойств.

Бактериологический метод. При использовании этого метода следует учитывать, что в патологическом материале от больного, как правило, присутствует ассоциация микроорганизмов, в которую входят как возбудители заболевания, так и заносные из других органов и внешней среды виды, а также микробы, которые попали в материал при его заборе и доставке. Популяции возбудителей, кроме того, выражено гетерогенны и изменчивы: количественный и видовой состав варьирует у разных больных и меняется в процессе болезни, особенно при использовании антибактериальных препаратов.

Достоверность результатов бактериологического исследования и установления этиологии инфекционного процесса зависит от:

1. правильного взятия клинического патологического материала от больного для исследования;
2. применения эффективного набора дифференциально-диагностических и селективных питательных сред;
3. использования количественного посева материала;
4. достаточной выработки, т.е. взятых для идентификации субкультур;
5. этапности идентификации выделенных чистых культур (семейство, род, вид и в необходимых случаях вариант) ;
6. определение свойств, указывающих на патогенность культур и их принадлежность к госпитальным штаммам.

Интересы химиотерапии требуют определения чувствительности культур к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам, эпидемиологического анализа (эпидемиологических меток) – фаговара, серовара, резистенсвара и др.

С целью определения смены возбудителей и изменения их свойств материал из открытых процессов исследуется каждые 5-7 дней.

Серологический метод также имеет вспомогательное значение. С помощью его не удастся установить спектр и уровень активности антимикробных препаратов по отношению к возбудителю болезни и провести внутривидовое типирование. Возможности серологического метода ограничивает выраженная мозаичность, наличие к ним антител у здоровых людей и слабая выраженность иммунного ответа на антигены условнопатогенных микроорганизмов.

Аллергический метод не используется в связи с отсутствием сенсibilизации или ее малой специфичностью.

Общие правила взятия и транспортировки материала для бактериологического исследования

Объектами микробиологического исследования являются:

- воздушная среда (в операционных, перевязочных, палатах, отделениях реанимации и интенсивной терапии);
- предметы обихода в палатах для больных: кровати, тумбочки, дверные ручки;
- в операционных и перевязочных: операционный и перевязочный стол, стол медицинской сестры, поверхность раковин, таз для мытья рук, край раковины, перчатки, кожа рук персонала;
- наркозная аппаратура;
- смывы с кожи рук обслуживающего персонала;
- патологический материал

Отбор патологического материала.

Материалом для бактериологического исследования является гной, экссудаты, пунктаты, выпот, биоптаты, ткани, мазки из ран, фекалии, моча, рвотные массы и т.д.

Успех лабораторной диагностики заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, в значительной степени зависит от правильности сбора материала для исследований, особенно это касается бактериологических и вирусологических методов, при которых ошибки взятия материала от больного, задержка при отправлении в лабораторию, неправильная транспортировка и несоблюдение условий хранения материала могут быть причиной отрицательных результатов, а, следовательно, и ошибок в диагностике.

Медицинский персонал инфекционного и соматических отделений стационара (постовая, процедурная медицинские сестры и особенно лечащий врач) обязаны в совершенстве владеть методами забора материала от больных. Между сотрудниками лечебных отделений и лабораторий должен быть постоянный, тесный рабочий контакт, четкое разделение труда в отношении сбора, порядка хранения и транспортировки взятого от больного. Плановый несрочный сбор материала для бактериологических и вирусологических исследований обычно осуществляет в дневные часы специально обученный лаборант. В вечернее и ночное время, а также в экстренных случаях днём все эти манипуляции обязана выполнять дежурная медсестра под контролем лечащего врача.

При взятии и транспортировке материала для проведения микробиологического исследования необходимо соблюдать ряд общих правил:

1. Вид материала определяется клинической картой заболевания, т.е. он должен соответствовать локализации предполагаемого возбудителя на данном этапе патогенеза болезни. Например, при бронхолегочных заболеваниях для исследования берут мокроту, при заболеваниях мочевыделительной системы – мочу. В случае отсутствия или неясности локальных очагов для исследования берут кровь.

2. Брать материал до начала антибактериальной терапии или не ранее, чем через 10-12 часов после отмены препарата, т.к. под воздействием химиотерапевтических препаратов микробы изменяются и теряют способность к росту на искусственных питательных средах, что затрудняет их выделение в чистой культуре. Либо (при неправильно подобранном антибиотике) меняется микробный пейзаж с преобладанием устойчивых штаммов.

3. Брать материал непосредственно из очага инфекции или исследовать соответствующее отделяемое (гной из фистулы, мокроту при пневмонии, мазки с миндалин при ангине и т.д.).

4. Брать материал во время наибольшего содержания в нём возбудителей заболевания.

Например, кровь для выделения гемокультуры при подозрении на сепсис необходимо брать в начале озноба, при повышении температуры. На высоте лихорадки при септических состояниях брать кровь нецелесообразно, т.к. за счёт бактерицидности крови большая часть возбудителей к тому времени лизируется.

5. Соблюдать строжайшую асептику во избежание загрязнения пробы микрофлорой окружающей среды. Посуда для сбора материала должна быть стерильной, плотно закрывающейся и не содержащей даже следов дезинфицирующих средств. Лучше всего, если посуда для забора материала будет одноразового использования в индивидуальной упаковке.

Материал для выделения аэробов и факультативных анаэробов берут стерильными ватными тампонами (отделяемое из раны, мазки со слизистых оболочек, из глаз, носа, зева), шприцем (кровь, гной, экссудат), непосредственно в стерильную посуду.

Материал для выделения строгих анаэробов получают из патологического очага путём пункции шприцем, из которого предварительно удаляют воздух; при исследовании кусочков тканей их берут из глубины очага и моментально погружают в транспортную среду. При необходимости использования тампонов, их сразу же после взятия материала также погружают в транспортную среду.

Кроме того, пути, через которые выделяется или берется материал, должны быть максимально освобождены от нормальной микрофлоры, например, тщательным прополаскиванием ротовой полости и глотки при взятии мокроты, промыванием входа в уретру при заборе мочи, удалением поверхностных масс язвы, гнойной раны и др.

6. Количество должно быть достаточным для проведения исследования и для его повторения в случае необходимости.

Например, во время операции на бактериологическое исследование лучше посылать кусочки резецируемых тканей, а не мазки из операционной раны на тампоне.

7. Транспортировку нативного клинического образца в лабораторию следует производить в максимально короткие сроки (не позднее, чем через 2 часа от момента взятия пробы), т.к. это определяет эффективность микробиологического исследования.

При длительном хранении материала происходит гибель наиболее требовательных к питательным веществам видов микробов, начинают размножаться менее требовательные и быстро растущие виды, что приводит к нарушениям количественного соотношения видов, и дезориентирует врача-микробиолога при интерпретации полученных результатов. Всё же, если материал нельзя в ближайшие 2-3 часа транспортировать в лабораторию, хранить его следует в холодильнике (не в морозильнике!), используя консервирующие или транспортные среды (кроме проб крови и ликвора).

Клинические образцы для культивирования строгих анаэробов следует транспортировать в лабораторию, максимально защищая их от воздействия кислорода воздуха. Используют специальные флаконы, заполненные газом, не содержащим кислорода. Уколом иглы через резиновую крышку, плотно завальцованную, во флакон вносят исследуемый материал. Материал можно транспортировать прямо в шприце, на кончик которого надета стерильная пробка.

Транспортировку материала осуществляют также в транспортных средах, например, в смеси 10% лизированной крови донора, 10% глицерина и 80% изотонического раствора хлорида натрия.

Недопустимо транспортировать пробирки, шприцы и флаконы с патологическим материалом, взятым от больного, прямо в руках. Всю посуду, содержащую материал для микробиологического исследования транспортируют в специально предназначенных для этого биксах, пеналах и т.д.

8. Любой клинический материал должен рассматриваться как потенциально опасный для человека. Поэтому при его заборе, хранении, доставке, обработке во избежание заражения должны соблюдаться такие же меры техники безопасности, как в бактериологической лаборатории. В процессе транспортировки материала следует оберегать

При заборе материала из носа используют тампоны, отдельные для каждой ноздри. При отсутствии секрета их можно смочить 0,9% раствором хлорида натрия. Тампон вводят в правую ноздрю и вращательными движениями собирают материал со слизистой крыльев носа и верхнего угла носового отверстия. Затем та же манипуляция повторяется для левой ноздри. Тампон помещается в стерильную пробирку.

При синуситах, помимо исследования микрофлоры носовой полости, целесообразно изучение пунктата пазухи, поражённой патологическим процессом, а так же промывной жидкости, полученной при промывании пазухи стерильным физраствором. При хронических синуситах возможен прицельный забор материала для микробиологического исследования с использованием эндоскопов.

Исследование слизистой зева (глотки)

При заборе материала из зева правильная техника проведения мазка имеет решающее значение. Нельзя прикасаться тампоном к слизистой оболочке полости рта и языка, а также к зубам. Забор материала осуществляют в момент наибольшего раскрытия рта. Шпателем надавливают на корень языка, больной произносит звук «а-а-а». Поскольку микроорганизмы располагаются неравномерно, следует тампоном сначала обтереть правую миндалину, затем – правую нёбную дужку, левую миндалину, левую нёбную дужку и на уровне язычка коснуться задней стенки глотки. Затем палочку с тампоном вкладывают в пробирку и производят необходимую надпись на направлении, которое подклеивают к стенке пробирки.

При интерпретации результатов следует обратить внимание на то, что зеленящие стрептококки являются нормальными представителями микрофлоры верхних дыхательных путей. Должно настораживать повышение титра зеленящих стрептококков (более 5 lg КОЕ/г), а также появление патогенных стафилококков и бета-гемолитических стрептококков даже в минимальных количествах.

Исследование мокроты

Для исследования собирают утреннюю мокроту. Выделяющуюся во время приступов кашля. Перед сбором мокроты больной должен обязательно почистить зубы и прополоскать рот раствором антисептика (слабый раствор марганцовки, фурациллин) либо кипячёной водой. Затем больной откашливает мокроту в стерильную посуду. Лечащий врач должен проследить за тем, чтобы в мокроте присутствовали гнойные комочки или тяжи, так как на бактериологическое исследование отбираются только такие пробы.

Вследствие того, что возбудителями пневмоний в 80-90% случаев являются пневмококки, которые весьма неустойчивы во внешней среде, пробы как можно быстрее должны быть доставлены в лабораторию (в течение 1 часа) при температуре не ниже комнатной.

Правила взятия и транспортировки для микробиологического исследования отделяемого ран, пунктатов, дренажей.

Появление классических признаков воспаления указывает на наличие инфекционного процесса и предвещает появление гнойного отделяемого. Значительное обсеменение раны проявляется обильным ростом бактерий и грибов на раневой поверхности и перевязочном материале. Следует помнить, что обсеменение не всегда ведёт к развитию инфекции, но его необходимо рассматривать как фактор риска, особенно у ослабленных лиц (послеоперационный период, ожоговые больные, старики, дети и т.д.).

При наличии раневого отделяемого проводят забор образцов, готовят мазки для микроскопии, производят посев на питательные среды. Перед взятием материала кожу вокруг раны предварительно обрабатывают 70% спиртом или другим антисептиком, некротические массы, детрит, гной удаляют стерильной сухой салфеткой. Затем двумя стерильными тампонами производят забор материала круговыми вращательными движениями от центра к периферии, плотно прижимая тампон к поверхности раны. Тампоны отдельно помещают в стерильные пробирки.

При наличии в ране дренажей для активной аспирации и при проведении пунктирования полостей, а также внутритканевых нагноительных процессов (абсцессы, флегмоны) отделяемое отсасывают стерильным шприцем в количестве 1-2 мл. и помещают в стерильную пробирку. Обжигают горлышко пробирки и пробку в пламени спиртовки, закрывают пробирку.

Кусочки тканей для исследования помещают в другую стерильную пробирку.

Правила взятия и транспортировки для микробиологического исследования проб крови и ликвора

Кровь – один из наиболее распространённых образцов клинического материала, исследуемый в бактериологической лаборатории. Ежегодно в мире отмечают не менее миллиона клинически проявляющихся случаев проникновения бактерий в кровотоки, 30-50% которых заканчивается летально. Следует помнить, что выявление бактерий в крови – одно из наиболее ответственных и трудных микробиологических исследований.

Для проведения анализа используют только венозную кровь, взятую из локтевой вены. Даже если у больного имеется подключичный катетер или капельница в вене, оттуда кровь брать нельзя.

До недавнего времени обязательным было требование проводить изъятие образцов на высоте лихорадки. Однако саму лихорадочную реакцию зачастую опосредуют не сами бактерии, а продукты их распада,

например эндотоксины. Соответственно в ситуациях, когда температурная кривая имеет повторяющийся характер, более рационально провести забор крови за 1 час до её подъёма, в других случаях - в самом начале появления лихорадки.

Для предотвращения контаминирования образца и профилактики осложнений недостаточно ограничиться обработкой рук медицинского персонала и кожи пациента в области венепункции спиртом. После спирта кожу пациента необходимо обработать каким-либо антисептиком (например, хлоргексидином, или 5% настойкой йода), затем вновь 70% спиртом. Обработанная поверхность должна высохнуть (1-2 мин), и только потом можно проводить забор крови. Больной обязательно должен лежать на спине, повернув голову в сторону, противоположную той, откуда берут кровь.

Для получения адекватного результата исследования предпочтительно брать 10 мл крови. У детей концентрация микроорганизмов в крови обычно выше, чем у взрослых, поэтому объём образца, независимо от возраста составляет 5 мл. Над пламенем спиртовки открывают флакон со средой, вносят кровь во флакон из шприца, предварительно сняв иглу, обжигают горлышко и пробку флакона в пламени спиртовки, закрывают флакон пробкой. Состав среды выбирают в зависимости от биологических особенностей микроба-возбудителя. Отобранные образцы необходимо быстро доставить в лабораторию, сохраняя при комнатной температуре. Категорически запрещается охлаждать, а тем более – замораживать.

При невозможности доставки флаконов с кровью в лабораторию сразу же после взятия пробы (вечернее время, выходные дни) их оставляют в клиническом отделении при комнатной температуре, затем передают в лабораторию.

Как правило, успешное выявление бактерий у 99% пациентов возможно только при изучении трёх гемокультур, взятых в течение 24 часов. При исследовании только одной гемокультуры бактерии обнаруживают не более чем в 80% случаев. Часто состояние больного не позволяет трижды забирать кровь в течение 24 часов; в подобных ситуациях изъятие трёх образцов в течение нескольких часов значительно увеличивает шанс выявления возбудителя.

В большинстве случаев результаты посевов крови пациентов, получающих антибактериальные средства, могут быть отрицательными. В таких ситуациях необходимо отобрать дополнительные образцы в течение более длительного периода времени либо через 24 часа после последнего введения препарата.

Исследование ликвора

Для бактериологического исследования используют спинномозговую жидкость, взятую при люмбальной пункции или пункции боковых желудочков мозга.

Свежевзятый ликвор из шприца, предварительно сняв иглу, над пламенем спиртовки вносят в стерильную пробирку в количестве 1-2 мл, обжигают горлышко пробирки и пробку в пламени спиртовки, закрывают пробирку пробкой.

Во всех случаях, подозрительных на менингит, помимо спинномозговой жидкости необходимо брать материал из предполагаемых очагов инфекции: мазки из носоглотки, среднего уха, посев крови.

Ликвор для исследования немедленно (!) доставляют в лабораторию на грелке при сохранении температуры 37 град.

Правила взятия и транспортировки материала для микробиологического исследования органов мочевой системы.

Моча здорового человека практически стерильна. Как правило, бактерии проникают в неё при прохождении через дистальные отделы мочевыводящих путей. Проникшие в мочу микроорганизмы быстро размножаются, т.к. она содержит основные вещества, необходимые для роста (углеводы, мочевины, минеральные соли и т.д.). Обилие бактерий, колонизирующих наружные половые органы и переднюю уретру (эпидермальные стафилококки, дифтероиды, сарцины, мико- и фузобактерии и др.), а также способных размножаться в моче, ставит проблемы правильной интерпретации результатов бактериологического исследования. Для проведения дифференциальной диагностики между истинными возбудителями и бактериями, случайно попавшими в мочу, следует правильно проводить забор мочи, использовать методы количественного определения микроорганизмов и знать возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Исследование мочи

Для микробиологического исследования рекомендуется использовать среднюю порцию утренней мочи при естественном мочеиспускании.

Перед сбором пробы необходимо тщательно вымыть наружные половые органы и область заднего прохода тёплой водой с мылом, ополоснуть тёплой кипячёной водой. Женщинам после туалета закрыть влагалище ватным тампоном.

Первая порция мочи при мочеиспускании сливается в унитаз. Затем, держа стерильную пробирку против струи мочи, в неё собирается 8-10 мл. Пробирка закрывается стерильной ватно-марлевой пробкой.

У реанимационных больных при невозможности получить мочу естественным путём допускается взятие пробы катетером.

При транспортировке важно не замочить ватно-марлевую пробку, чтобы не исказить результаты исследования.

Правила взятия и транспортировки проб для микробиологического исследования органов желудочно-кишечного тракта

Материал для посева со слизистой оболочки пищевода и желудка получают при эзофагогастродуоденоскопии. Каждый вид полученного материала помещают в стерильную пробирку и направляют в лабораторию.

Желчь собирают при зондировании в процедурном кабинете. На исследование берут среднюю порцию. Во время операции желчь получают с помощью шприца. Собранную желчь помещают в стерильную пробирку, обжигая пробку и горлышко в пламени спиртовки. Доставляют в лабораторию, не замочив пробки.

Бактериологическое исследование кала

Для проведения анализа кала на дисбактериоз забор фекалий в количестве примерно 1,0 грамма производят в стерильную стеклянную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента забора - не более 2 часов. При невозможности доставки материала в указанный срок, допустимо его хранение в холодильнике при +4⁰ не более 6 часов.

Нельзя собирать кал у больного вечером накануне исследования, даже если предполагается хранить его в холодильнике.

В случае если пациент страдает запорами, можно использовать слабительные средства только растительного происхождения (сенна, ревеня, слабительный чай, чернослив, свекла) за исключением различных масел. Доза слабительного должна быть подобрана так, чтобы стул был нормальной консистенции, т.е. не слишком жидкий. Нельзя с целью получения кала для исследования использовать клизму.

Правила взятия и транспортировки проб для микробиологического исследования отделяемого глаз и ушей

Исследование отделяемого глаз

Накануне, за 6-8 часов (на ночь) до исследования отменяют все препараты и процедуры. Отделяемое глаз берут стеклянной палочкой или стерильным ватным тампончиком: двумя-тремя движениями по слизистой оболочке нижней переходной складки, с края век.

При язве материал берут с роговицы после обезболивания. При «уголковом конъюнктивите» материал забирается с уголков век. Секрет из слезного мешка берут стерильным ватным тампоном после осторожного массажа.

Взятый материал помещают в стерильную пробирку с сахарным бульоном и доставляют в лабораторию.

Исследование отделяемого ушей

При поражении наружного уха проводят обработку кожи 70% спиртом с последующим промыванием физраствором. Затем отделяемое

из очага собирают на стерильный ватный тампон, который помещают в стерильную пробирку.

При поражении среднего и внутреннего уха исследуют пунктаты и материал, полученный во время оперативных вмешательств, собранные в стерильную пробирку.

При вялотекущем или рецидивирующем катаральном среднем отите для микробиологического исследования показан парацентез барабанной перепонки даже при визуальном отсутствии экссудата и выступающей крови. Исследование аспирата из барабанной полости является целесообразным, т.к. высевы из носоглотки положительны не более чем в 50% случаев.

Инновационные подходы к взятию, транспортировке и хранению материала для микробиологического исследования

Как видно из всего сказанного выше, успех выделения чистой культуры микроорганизмов во многом определяется условиями взятия и транспортировки исследуемого материала в лабораторию. В большинстве микробиологических лабораторий для взятия биоматериала используют транспортировочные комплекты фирмы COPAN (Италия). Как известно, основным инструментом сбора биоматериала являются пластиковые аппликаторы с тампоном из вискозы. Независимые сравнительные исследования показали, что вискозное волокно, накрученное на аппликатор в виде тампона, хорошо адсорбирует бактерии, но затрудняет их обратное освобождение.

Новая разработка компании COPAN – тампон из современного уникального нейлонового стекловолокна – Велюр-тампон. Он имеет бархатистую структуру, которая придает ему свойства щеточки. Это улучшает эффективность сбора клеточных образцов. Эффект капиллярного взаимодействия между нейлоновыми волокнами увеличивает гигроскопичность тампона и способствует облегченному вымыванию образца (до 90% против 18-30% стандартного тампона) при контакте с питательной средой. Тампон имеет удобную ручку-аппликатор. Он может использоваться в случае, когда концентрация возбудителя в образце предполагается ниже пороговых значений, при взятии вирусодержащего материала, а также при материала из труднодоступных участков (при инфекциях верхних дыхательных путей, гинекологических, урологических и др. заболеваниях).

Таким образом, новый велюр-тампон собирает значительно больше эпителиальных клеток, чем традиционные тампоны; высвобождает в 3 раза больше материала на питательную среду, чем стандартный тампон; повышает диагностическую чувствительность традиционных методик (бактериологический анализ, иммунофлуоресценция, молекулярно-генетические исследования); облегчает взятие материала из труднодоступных мест.

Кроме того, необходимо отметить, что тампоны поставляются фирмой в двойной защитной упаковке, с 5 мл транспортной среды, имеющей улучшенную формулу агара. Это является довольно весомым аргументом в пользу данных транспортировочных систем, т.к. традиционные бумажно-пластиковые упаковки проницаемы для газов, что приводит к окислению среды в процессе хранения и ухудшению ее характеристик. Поэтому каждый комплект СОРАН запечатан в пленку, полученную прессованием 5 различных видов пластика. До момента вскрытия пленка прозрачна, при вскрытии она меняет цвет на белый. Эта особенность обеспечивает визуальное подтверждение стерильности продукта. Партии комплектов запаковываются в пакет из фольги. Такая комбинация гарантирует, что упаковка полностью непроницаема для газов. Из каждой упаковки полностью откачан воздух, и она заполнена азотом, что обеспечивает неизменность условий внутри упаковки до момента ее вскрытия. А это означает, что в комплектах СОРАН создан идеальный Eh-потенциал для прихотливых микроорганизмов (стрептококков, гонококков, анаэробов и др.).

В каждой пробирке транспортировочной системы СОРАН содержится 5 мл агара – больше, чем в других системах. Конструкция пробирки обеспечивает постоянную глубину агарового слоя. Все это гарантирует, что образец глубоко погружен в защитный агаровый гель, и позволяет сохранять не только условно-патогенные, но чувствительные к кислороду микроорганизмы при комнатной температуре до 72 часов.

Одна из серьезных проблем современной микробиологии – взятие и транспортировка биоматериала, содержащего вирусы, хламидии, микоплазмы и анаэробы. Условия транспортировки – важнейший фактор, влияющий на выживаемость этих микроорганизмов в собранном клиническом материале от момента взятия до начала работы с ним в лаборатории.

Для сбора, транспортировки и хранения вирусов, хламидий, микоплазм и уреоплазм компания СОРАН выпустила новую систему, которая включает коническую пробирку, пластиковый аппликатор с велюр-тампоном и универсальную транспортную среду (УТС). Теперь достаточно одного образца, который избавляет от необходимости 4 раза брать пробы в разные среды. Выживаемость микроорганизмов в УТС в несколько раз выше, чем в стандартных средах. УТС не требует замораживания образцов. После транспортировки в УТС материал можно исследовать всеми современными методами (ИФА, ПЦР, культуральный и пр.). Коническая форма пробирки идеальна для центрифугирования, а «юбочка» позволяет обходиться без штативов. УТС обеспечивает 24 часа гарантированной выживаемости микроорганизмов при комнатной температуре.

Для анаэробов используется транспортировочная система с глубиной агара 6 см, что гарантирует постоянное нахождение тампона в среде. Этому также способствует форма пробирки в виде песочных часов. Помимо оптимального состава среды, система отличается уникальным покрытием: 5-слойная пленка, в которую заламинирована каждая пробирка, действует подобно мощному щиту и полностью блокирует доступ кислорода. Более того, во время производства упаковка наполняется газом азотом, который полностью вытесняет атмосферный кислород.

Подобные системы разработаны фирмой COPAN для трихомонад, грибов рода *Candida*, а также для других микроскопических грибов.

Особого внимания заслуживает инновационная технология сбора и транспортировки мочи. Как известно, бактериологический анализ мочи – сложный многоступенчатый процесс, который, к тому же, достаточно дорогостоящ. К сожалению, в повседневной практике результативность бактериологического анализа мочи не всегда бывает высокой. Причинами неудач могут быть трудности культивирования прихотливых микроорганизмов; технические погрешности при выполнении анализа; недоучет предшествующих анамнестических данных (предварительная антибактериальная терапия). Результативность анализа напрямую зависит от качества взятия материала, сроков доставки в лабораторию и условий транспортировки. Поэтому неоценимым подспорьем в работе клиницистов и бактериологов стало использование УРО-Тампона. Это комплект для сбора, транспортировки и хранения мочи, состоящий из стерильной пробирки с завинчивающейся крышкой и встроенным аппликатором, на конце которого находится губчатый тампон, пропитанный стабилизаторами для предотвращения роста и размножения бактерий в процессе транспортировки. Система герметична и удобна в обращении: тампон находится внутри стерильной пробирки с завинченной крышкой, крышка легко откручивается и образец не попадает на руки персонала, нет необходимости в хранении в лаборатории больших количеств мочи. Сохранность культуры за счет стабилизаторов позволяет значительно повысить результативность бактериологического метода диагностики за счет уменьшения числа ложностерильных проб.

На базе микробиологической лаборатории Центра «БИО-Диагностика» нами апробировано большинство транспортировочных систем фирмы COPAN, и мы можем с уверенностью сказать, что пациенты и лечащие врачи имеют право на качественную бактериологическую диагностику, и, в первую очередь, на использование одноразовых и удобных систем для взятия образцов биоматериала.

Микробиологическая диагностика – одна из самых затратных, и, следовательно, одна из самых дорогих отраслей лабораторной диагностики, где соотношение цены и качества услуг является едва ли не первостепенным, поэтому персоналу лечебных учреждений необходимо соблюдать все условия на этапе работы с пациентом и транспортировки материала в лабораторию. Дальнейший успех диагностики полностью зависит от работы лаборатории и методов исследования.

Обобщенная (типовая) схема выделения возбудителей оппортунистических инфекций

1-й день

1. Взятие и доставка материала в лабораторию
2. Обработка материала с целью его гомогенизации и концентрации (в необходимых случаях).
3. Приготовление и окраска мазка по Граму. В необходимых случаях, например, при подозрении на присутствие в материале простейших, грибов, хламидий, микобактерий и т.п., дополнительно применяют специальные методы окраски.
4. Приготовление разведений патологического материала от 10^{-1} до 10^{-7} в теплом растворе хлорида натрия 0,5% с 0,01% желатина (для предупреждения осмотического шока бактерий).
5. Высев 0,1 мл материала из разведений на чашки Петри с питательной средой газоном (на три чашки из каждого разведения). В стандартный набор питательных сред включают: желточно-солевой агар (для стафилококков), среду Эндо или эозинметиловый агар (для энтеробактерий), кровяной, «шоколадный» и колумбийский агар (для стрептококков и ряда других требовательных к питательным средам видов), среду Сабуро (для грибов), агар с бриллиантовым зеленым (для псевдомонад), среду для контроля стерильности или другие среды для анаэробов, среду для энтерококков. В случаях, когда имеются указания на вероятный возбудитель (клиническая симптоматика, вид патологического материала, результаты микроскопии), должны быть использованы более селективные среды.

2-день

1. Определение характера роста на питательных средах.
2. Подсчет количества колоний каждого типа чашек с посевом разведений патологического материала по формуле:

$$\text{КОЕ} = N \cdot \text{ПД} \cdot \text{СР},$$

где

N – число колоний,
ПД – посевная доза,
СР – степень разведения.

3. Микроскопия мазков по Граму из всех выросших типов колоний.

4. Отсев на среду накопления с колоний различных типов. Для повышения достоверности исследования желательно отсеивать по 2-3 колонии одного типа. Эта мера вызвана гетерогенностью популяции: она повышает стоимость исследования, но зато резко повышает его достоверность.

5. Ускоренная идентификация (при наличии современных тест-систем).

3-й день.

1. Установление «чистоты» культуры на средах накопления путем просмотра характера роста под бинокулярной лупой и микроскопией мазка.

2. Идентификация чистых культур. Тесты идентификации зависят от предполагаемого вида или рода выделенной культуры. Она проводится с помощью общепринятых методик или автоматических (Эббот МС-2. Эббот авантаж, Сценптор и др.) и полуавтоматических систем (Минитек, Энеротюб, Оксифермтюб, АПИ).

3. Определение чувствительности выделенных культур к антибиотикам и в необходимых случаях к антисептикам.

4 - 5-й день

1. Учет результатов тестов, использованных для идентификации.

2. Оформление заключения:

- семейство, род, вид выделенных культур;
- бактериальная обсемененность материала КОЕ/мл или КОЕ/г;
- антибиограмма;
- этиологическая значимость выделенных культур и состав их популяций.

3. По клиническим и эпидемиологическим показателям определяют факторы патогенности и эпидемиологические маркеры (фаго-, серо, резистенс-, бактериоциновары и др.) у этиологически значимых культур.

Критерии этиологической значимости выделенной культуры

Для установления этиологической роли патогенных микроорганизмов, как известно, достаточно их выделения из того или иного вида патологического материала (независимо от количества), обнаружение в сыворотке крови больного антител против антигенов микроба в диагностическом титре или нарастание титра антител к ним в ходе болезни в 4 и более раз, наличие корреляции между выделенным

микробом и клинической картиной болезни. Вспомогательное значение имеют результаты биопробы и аллергологического метода диагностики.

Критерии этиологической роли УПМ более сложны и менее надежны. К ним могут быть отнесены:

1. Выделение возбудителя из патологического материала. Этот критерий имеет решающее значение при выделении культуры из крови и спинномозговой жидкости. При остальных нозологических формах он самостоятельного значения не имеет, если даже выделена монокультура. Отрицательный результат бактериологического исследования не является основанием для отрицания инфекционной природы болезни. Он может быть обусловлен методическими причинами. В этом случае инфекционная природа болезни устанавливается на основании клинических данных.
2. Численность популяции обнаруженного микроба в пораженном органе, так называемое «критическое число», которое рассчитывают на 1 мл исследуемого материала. Обычно за такое «критическое число» для бактерий принимают дозу 10^5 КОЕ/мл, для грибов и простейших она меньше - 10^3 - 10^4 . Этому критерию придают решающее значение при диагностике оппортунистических инфекций. При его оценке следует иметь в виду, что инфицирующая доза является производной от степени патогенности микроба и уровня восприимчивости макроорганизма. Она может быть и значительно меньше, и значительно больше этой величины, т.к. численность популяции возбудителя в процессе болезни меняется: при переходе в хроническую форму, в период выздоровления и ремиссии, в процессе химиотерапии, в присутствии конкурента она существенно снижается.
В случае выделения из патологического материала нескольких видов или вариантов микроорганизмов в оценке этиологической роли важное значение имеет установление количественных соотношений ассоциантов: за ведущего возбудителя в этом случае принимают доминирующую популяцию.
3. В сомнительных случаях, например при подозрении на микробную контаминацию исследуемого материала (крови, мочи, ликвора), внести ясность может повторное, в течение 12-24 часов, исследование этого же материала: выделение того же вида и варианта и в этот раз подтверждает вывод о его этиологической роли.
4. Принадлежность выделенной культуры к больничному штамму или экovarу.

5. Обнаружение у выделенной культуры факторов патогенности. Ценность этого критерия повышается при выделении нескольких факторов патогенности, и особенно в достаточно высокой дозе или активности. К сожалению, методы выделения факторов патогенности и оценки их активности отсутствуют или сложны и долговременны, что снижает возможность использования этого важного критерия. Кроме того, отсутствие специальных факторов патогенности не является основанием для отрицания этиологической роли выделенной культуры, поскольку патогенное действие может быть обусловлено эндотоксином, который содержится у большинства условнопатогенных микроорганизмов.
6. Нарастание титра антител в сыворотке больного к аутокультуре в 4 и более раза.
7. Выявление прямой корреляции между чувствительностью культуры к химиотерапевтическим препаратам и эффективностью терапии.
8. Выделение идентичных культур от группы больных в случае вспышки заболевания.
9. Наличие прямой корреляции между клиническим улучшением и уменьшением массивности или полной элиминацией микробной популяции.

Основное значение в установлении этиологии заболевания имеют первые два критерия. Остальные критерии имеют одностороннее значение: присутствие их указывает на этиологическую роль культуры, отсутствие – не позволяет исключить ее роль в возникновении болезни.

Глава 4

Принципы этиотропной терапии нозокомиальных инфекций

Антибиотики и химиопрепараты

Антимикробная терапия представляет собой специфическую разновидность фармакотерапии, поскольку подразумевает использование антибиотиков и химиопрепаратов – уникальной группы лекарственных веществ, которые, наряду с вакцинацией, больше, чем какие-либо другие достижения науки, повлияли на продолжительность жизни человека. Изменение профиля резистентности клинически значимых микроорганизмов и появление новых препаратов определяют последующие изменения подходов к лечению многих инфекционных заболеваний. Все это должно находить отражение в своевременной коррекции соответствующих рекомендаций и предоставлении практикующим врачам источников современной и объективной информации по антимикробным химиопрепаратам и особенностям их применения.

В зависимости от источника получения различают 6 групп антибиотиков:

1. антибиотики, полученные из грибов *Penicillium* и *Cephalosporium* (пенициллины и цефалоспорины)
2. антибиотики, полученные из актиномицетов (стрептомицин, эритромицин, левомицетин, нистатин и др.), около 80% всех антибиотиков
3. антибиотики, полученные из бактерий (полимиксин, грамицидин, амфотерицин)
4. антибиотики животного происхождения (лизозим, эйкмолин)
5. антибиотики растительного происхождения (фитонциды)
6. синтетические препараты (сульфаниламиды, хинолоны и др.)

Существует 3 способа получения антибиотиков:

1. биологический синтез (природные)
2. химический синтез (синтетические - химиопрепараты)
3. комбинированный способ (полусинтетические)

Фармакологическая классификация антибактериальных препаратов

Беталактамы антибиотики

1. Пенициллины

- Природные: бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли; бензилпенициллин прокаин (бициллин-5); бензатин бензилпенициллин (бициллин-1); феноксиметилпенициллин
- Полусинтетические: изоксазолилпенициллины (оксациллин); аминопенициллины (Ампициллин, Амоксициллин – флемоксин солютаб*, хиконцил*); карбооксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин); уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин),
- Ингибиторзащищенные пенициллины (Амоксициллин/клавуланат – аугментин*, амоксиклав*; Ампициллин/сульбактам – уназин*; тикарциллин/клавуланат – тиментин*; пиперациллин/тазобактам - тазоцин*)

2. Цефалоспорины

1 поколение	2 поколение	3 поколение	4 поколение
Парентеральные			
цефазолин	цефуроксим	Цефотаксим (клафоран*) Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон	цефепим
Пероральные			

Цефалексин Цефадроксил (дурацеф*)	Цефуроксим аксетил (зиннат*) Цефаклор	Цефиксим (супракс*) Цефтибутен	
---	--	--------------------------------------	--

3. Карбопенемы: имепенем (тиенам*), меропенем (меронем*)

4. Монобактамы: азтреонам (азактам*)

Аминогликозиды

1 поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин

2 поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин

3 поколение: амикацин

Макролиды

14-членные	15-членные (азолиды)	16-членные
<i>Природные</i>		
Эритромицин (илозон*, эригексал*, Эрик*)		Спирамицин (ровамицин*) Джозамицин Мидекамицин (Макропен*)
<i>Полусинтетические</i>		
Кларитромицин (кларид*, фромилид*) Рокситромицин (рулид*)	Азитромицин (сумамед*)	Мидекамицина ацетат

Тетрациклины

Природные: тетрациклин

Полусинтетические: доксициклин (Юнидокс солютаб*)

Линкозамиды

Линкомицин (линкоцин*, нелорен*); клиндамицин (далацин*, климицин*)

Гликопептиды

Ванкомицин; тейкоплакин (таргоцид*)

Полимиксины

Полимиксин В; полимиксин М

Химиопрепараты

Сульфаниламиды

Сульфадимезин, сульфален, сульфадиазин, сульфадиметоксин, котримоксазол (триметоприм, тримеприм, Бисептол*, бактрим*, дуосептол*, септрин*)

Нитроимидазолы

Метронидазол (трихопол*, клион*, метрогил*, флагил*), орнидозол (тиберал*), тинидазол (тинида*, фазижин*)

Нитрофураны

Нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон, фуразидин (фурагин), нифурател (макмирор*), нифуроксазид (диастат*, эрсефурил*)

Хинолоны/фторхинолоны

1 поколение (нефторированные): налидиксовая кислота (неграм, невигамон); оксолиновая кислота (грамурин, диоксацин); пипемидовая (пипемидиевая) кислота (палин*, пимидель*)

2 поколение (фторхинолоны): ломефлоксацин (ломфлокс, максаквин, окацин), норфлоксацин (нолицин, норилет, нормакс, ренор, ютибид), офлоксацин (заноцин, таривид, офло, тарицин), пефлоксацин (абактал, юникпеп, пefлацин), спарфлоксацин (респара, спарфло), левойлоксацин (таваник), ципрофлоксацин (ципролет*, квинтор, квипро, сифлокс, цепрова, ципробай, цифран и т.д. - всего 30 названий)

Препараты других групп

Диоксидин;

мупироцин (бактробан*),

нитроксолин (нитрокс, 5-НОК);

спектиномицин (кирин, тробицин);

фосфомицин (монурал);

фузидиевая кислота (фузидин, фузидин-натрий)

хлорамфеникол (левомицетин)

Классификация антибиотиков по механизму действия

На сегодняшний день известно 5 главных точек приложения действия антибактериальных препаратов

1. ***Клеточная стенка бактерий.*** β -лактамы влияют на образование пептидогликанового слоя клеточной стенки. Эти препараты действуют только на растущие клетки.
2. ***Цитоплазматическая мембрана.*** Под действием полимиксинов мембраны бактерий становятся проницаемыми и важнейшие метаболиты выходят из клетки. Полимиксины токсичны, применяются только местно.

3. **Ингибирование синтеза белка.** Тетрациклины, макролиды, левомецетин, фузидины и аминогликозиды воздействуют на разные этапы построения пептидной цепи на рибосомах.
4. **Метаболизм нуклеиновых кислот.** Хинолоновые препараты, нитроимидазолы, рифампицин и стрептомицин воздействуют на метаболизм РНК и ДНК.
5. **Метаболизм интермедиаторов.** Сульфаниламиды, триметоприм, ПАСК и изониазид влияют на разные этапы метаболизма бактерий.

При оценке эффективности антимикробных препаратов к основным критериям относят терапевтический индекс, достижимую концентрацию в сыворотке крови, спектр активности.

Терапевтический индекс – частное от деления минимальной токсической дозы соединения на минимальную дозу, проявляющую антимикробную активность. Более высокие значения терапевтического индекса соответствуют большей эффективности препарата.

Достижимая концентрация в сыворотке крови – зависит от массы тела пациента, дозы препарата, пути и схемы введения, а также скорости его выведения из организма. В настоящее время этот критерий не считают абсолютным, т.к. содержание ряда препаратов в тканях может намного превышать их концентрацию в сыворотке крови.

Спектр активности. Антибактериальные препараты действуют только на вегетативные клетки, но не на покоящиеся формы. Для реализации своей биологической активности антимикробное вещество должно проникнуть в микробную клетку, связаться с соответствующей мишенью и модифицировать ее, сохранить при этом свою структуру либо образовать активный метаболит.

Выбор препарата для антимикробной терапии определяет спектр его активности и чувствительность к нему микроорганизмов. Препараты узкого спектра активны в отношении небольших групп микроорганизмов; препараты широкого спектра активны в отношении различных групп микробов.

Несмотря на это, препараты желательно назначать в соответствии с антибиограммой. В таблице 5 указаны препараты для эмпирической терапии в случае невозможности выполнения данного исследования или до получения заключения из бактериологической лаборатории.

Таблица 5

Ориентировочная таблица антибиотиков для назначения больному в зависимости от предполагаемой этиологии

<i>ВОЗБУДИТЕЛЬ</i>	<i>ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА</i>	<i>ПРИМЕЧАНИЕ</i>
Гнойно-воспалительные заболевания, вызванные	Амоксициллин Цефалоспорины 2 и 3	Наблюдается быстрое формирование

энтеробактериями (эшерихии, протей, клебсиеллы и др.)	поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефепим, цефалоспорины 4 поколения (цефепим) - при тяжёлых госпитальных инфекциях)	устойчивости к фторхинолонам.
Синегнойная палочка и др. неферментирующие Гр- бактерии (ацинетобактер, моракселла и др.)	Полимиксин (местно) Карбенициллин Цефалоспорины 3 поколения (цефтазидим, цефепим, цефалоспорины 4 поколения) Аминогликозиды (гентамицин, амикацин) Фторхинолоны (ципрофлоксацин) Карбопены Цефалоспорины 4 поколения	Синегнойная палочка почти в 100% случаев чувствительна к полимиксину. В тяжёлых случаях монотерапия не проводится, а к цефалоспоридам подключается амикацин, т.к. возможна устойчивость к гентамицину.
Стафилококки	Оксациллин Амоксициллин клавуланат Цефалоспорины 1 и 2 поколения (цефазолин, цефалексин, цефуроксим) Макролиды (азитромицин) Линкосамиды (линкомицин, клиндамицин) Гликопептиды (ванкомицин) Фузидин Фторхинолоны	При отсутствии чувствительности к оксациллину бета-лактамовые антибиотики вообще не назначаются, даже защищённые ингибиторами, т.к. устойчивость связана с изменением структуры пенициллинсвязывающих белков. Возможна устойчивость к эритромицину. Почти не встречается устойчивости к ванкомицину (только в случае MRSA).
Пневмококки	Пенициллины Цефалоспорины 1 и 2 поколения Карбопены Макролиды	

	Ко-тримоксазол (бисептол) Фторхинолоны (левофлоксацин)	
Стрептококки	Пенициллины Макролиды Клиндамицин	
Энтерококки	Фторхинолоны Тетрациклин Хлорамфеникол (левомицетин) Гликопептиды (ванкомицин) Гентамицин Стрептомицин	Чувствительность к препаратам неодинакова у разных видов. Характерна природная устойчивость ко многим антибиотикам, особенно пенициллинам.
Гемофильная палочка	Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) Тетрациклины Макролиды (азитромицин) Фторхинолоны Хлорамфеникол (при выделении из ликвора)	Лекарственная устойчивость обусловлена продукцией бета-лактамазы. Поэтому при устойчивости к аминопенициллинам можно использовать эти же препараты, защищённые ингибиторами бета-лактамазы (амоксициллин клавуланат, ампициллин сульбактам).

Методы определения чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам

Существуют различные способы определения чувствительности бактерий к антибиотикам, но чаще всего используются два из них: метод диффузии в агар с применением стандартных дисков, пропитанным антибиотиком, и метод серийных разведений антибиотика.

Первый из них заключается в использовании заранее приготовленных из фильтровального картона дисков диаметром $0,6 \pm 0,5$ мм. Содержание антибиотика в диске указано на этикетке и соответствует рекомендациям ВОЗ. Доза антибиотика в диске зависит

от его терапевтической дозы и выражается в мкг/мл или единицах действия (ЕД).

Поскольку определяемая диско-диффузионным методом степень чувствительности микробов к антибиотикам зависит от условий опыта, для получения достоверных результатов необходимо точное соблюдение правил, регламентированных соответствующими методическими указаниями, а также использование стандартных питательных сред и дисков, проведение контроля с помощью эталонных штаммов бактерий. Оценка результатов определения чувствительности основана на установлении зависимости между размером зон подавления роста исследуемых культур вокруг дисков с антибиотиками и значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) соответствующих антибиотиков в отношении тех или иных культур. Установление такой зависимости в соответствии с методическими указаниями позволяет придать оценке результатов полуколичественный характер и отнести исследуемые культуры бактерий к одной из трех категорий: устойчивые (R), умеренно устойчивые или промежуточные (I) и чувствительные (S).

Более точным является количественный метод, позволяющий определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) антибиотика, выраженную в мкг/мл. С этой целью делают серийные разведения антибиотика и добавляют их в жидкую или плотную питательную среду, а затем определяют, при какой минимальной концентрации антибиотика произошло подавление роста исследуемого штамма возбудителя.

Резистентность возбудителей к антибактериальным препаратам

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микроорганизмов к антибактериальным препаратам может быть либо природной (естественной), либо приобретенной.

Естественная ЛУ является видовым признаком. Она присуща всем представителям данного вида и не зависит от первичного контакта с данным антибиотиком, в ее основе нет никаких специфических механизмов. Чаще всего эта резистентность связана с недоступностью мишеней для данного антибиотика, обусловленной очень слабой проницаемостью клеточной стенки и цитоплазматической мембраны. Если низкая проницаемость свойственна нескольким антибиотикам, то она будет обуславливать полирезистентность таких бактерий.

Приобретенная ЛУ возникает у отдельных представителей данного вида бактерий только в результате изменения их генома. Возможны два варианта генетических изменений. Один из них связан с мутациями в тех или иных генах бактериальной хромосомы, вследствие которых продукт атакуемого гена перестает быть мишенью для данного

антибиотика. Это происходит либо вследствие изменения структуры белка, либо потому, что он становится недоступным для антибиотика.

В другом случае бактерии становятся устойчивыми к антибиотику или даже сразу к нескольким препаратам (в среднем к 5-6) благодаря приобретению дополнительных генов, носителями которых являются R-плазмиды. Никаких других механизмов приобретенной ЛУ не существует.

Таким образом, благодаря селективному давлению антибиотиков происходит вытеснение чувствительных к ним штаммов бактерий, а антибиотикоустойчивые варианты выживают и начинают играть главную роль в эпидемиологии заболеваний. Именно они и становятся источниками формирования тех клонов бактерий, которые обеспечивают эпидемическое распространение возбудителя. Решающую роль в распространении ЛУ, в т.ч. и множественной, играют R-плазмиды, способные к передаче от клетки к клетке в бактериальной популяции.

Можно выделить следующие биохимические механизмы формирования резистентности:

- Разрушение молекулы антибиотика. Такой механизм лежит главным образом в основе формирования устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Ферменты β -лактамазы, разрушая структуру пенициллинов и цефалоспоринов, обеспечивают устойчивость к ним бактерий.
- Модификация структуры молекулы антибиотика, в результате которой утрачивается ее биологическая активность. Гены, содержащиеся в R-плазмидах, кодируют белки, которые вызывают различные модификации молекул антибиотика путем их ацетилирования, фосфорилирования или аденилирования. Именно таким путем инактивируются аминогликозиды, макролиды, хлорамфеникол, линкосамиды и др.
- Изменение структуры чувствительных к действию антибиотиков мишеней. Изменение структуры белков рибосом лежит в основе устойчивости к аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам и препаратам некоторых других групп. Изменение структуры бактериальных гираз в результате мутации приводит к формированию устойчивости к хинолонам; РНК-полимераз – к рифампицину; пенициллинсвязывающих белков (транспептидаз) – к β -лактамам.
- Образование бактериями метаболических шунтов («обходных» путей метаболизма) для биосинтеза белка-мишени, который оказывается нечувствительным к данному химиопрепарату, - механизм, который лежит в основе резистентности к сульфаниламидным препаратам.
- Формирование механизма активного выведения из клетки антибиотика (эффлюкс), в результате чего он не успевает достичь

своей мишени, - один из вариантов устойчивости к тетрациклинам.

Принципы рациональной антибактериальной терапии

Рациональное лечение антибиотиками должно строиться на основе знания индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, биологии возбудителя и его отношения к антибиотикам, а также свойств назначаемого препарата. При решении вопроса о назначении антимикробного средства необходимо руководствоваться следующими принципами:

Клинический принцип

1. Диагноз должен быть настолько точным, насколько это возможно, что помогает правильно установить очаг инфекции и возбудителя.

2. Решение вопроса о действительной необходимости проведения антибактериальной терапии (существуют состояния и заболевания, при которых можно обойтись без антибиотиков, а бесконтрольное и нерациональное применение антибактериальных препаратов ведёт ко многим осложнениям, в том числе и формированию лекарственной устойчивости возбудителей).

Микробиологический принцип

3. Выбор наиболее подходящего препарата. Для этого необходимо знать механизмы действия антибактериальных препаратов, чувствительность к ним возбудителей. Самое лучшее – назначать препарат после получения заключения бактериологической лаборатории. В экстренных случаях назначаются препараты широкого спектра, а при получении заключения из лаборатории препарат заменяется наиболее подходящим. Если же нет эффекта от проводимой терапии в течение 3-х суток, то следует сменить антибиотик на препарат из резерва.

4. Контроль за излечением. При некоторых заболеваниях желательно получить микробиологическое подтверждение излечения, поскольку исчезновение симптоматики может произойти до выведения из организма микробов, например, при инфекциях мочевыводящих путей. Контроль должен быть выполнен не ранее, чем через 12 часов после последнего введения препарата.

5. Не лечить антибактериальными препаратами бактерионосителей. В этих случаях предпочтительнее обеспечить нормализацию микрофлоры иммунобиологическими препаратами или бактериофагами. Применение антибактериальных средств с большой вероятностью приводит к более долгому бактерионосительству.

Фармакологический принцип

6. Введение оптимальных доз препарата с оптимальной частотой и наиболее подходящим методом. Современные методы

позволяют контролировать концентрацию препарата в сыворотке больного. В любом случае необходимо придерживаться возрастной дозировки и схемы введения антибиотика с учётом тяжести заболевания. Кроме того, для более эффективного лечения следует устранить все препятствия (восстановить проходимость бронхов, пассаж мочи, провести дренирование ран и абсцессов и т.д.)

7. Продолжение лечения до достижения очевидного выздоровления больного, затем ещё примерно 3 дня для того, чтобы избежать рецидива заболевания. Если инфекция поддалась действию препарата, то это становится ясным, по крайней мере, в течение 5 дней после отмены препарата. В среднем курс эффективной антибактериальной терапии составляет 7-10 дней.

8. Предпочтительно использовать монотерапию. Комбинации препаратов можно применять лишь в тяжёлых случаях заболеваний, вызванных ассоциациями микроорганизмов при неодинаковой чувствительности их к антибиотикам. При этом препараты не должны обладать сходным механизмом действия, не допускается сочетание также бактерицидных и бактериостатических антибиотиков. Существуют апробированные сочетания антибактериальных препаратов (ко-тримоксазол, пенициллин с гентамицином при тяжёлых энтерококковых инфекциях, амоксициллин с метронидазолом при *Helicobacter*-ассоциированных и др. анаэробных инфекциях и т.д.). Исключение составляют аминогликозиды, т.к. их предпочтительно использовать только в комбинациях, поэтому они относятся к препаратам глубокого резерва.

Антибиотики - это одна из наиболее динамичных групп лекарств, т.к. в связи с ростом резистентности микроорганизмов, их арсенал постоянно расширяется и обновляется. В то же время, антиинфекционные химиопрепараты почти в половине случаев, по мнению ведущих мировых экспертов, применяются необоснованно. Нередко это связано с недостаточной информированностью врачей. Прежде всего, врач должен отдавать себе отчет, что антибактериальная терапия не является панацеей, т.к. во многих случаях успешное лечение инфекций предполагает своевременное проведение оперативного вмешательства, использование симптоматической терапии, иммунокоррекции и т.д. Кроме этого, следует осознавать, что в борьбе с микроорганизмами, имеющими чрезвычайно высокие адаптационные свойства, человек никогда не будет абсолютным победителем. Поэтому необходимо стремиться к осмысленному и мудрому применению имеющегося арсенала антиинфекционных лекарственных средств, особенно тщательно взвешивая все «за» и «против» при решении вопроса об их назначении.

Бактериофаги

Согласно недавнему исследованию, проведенному в 13 европейских странах, назначение антибиотиков далеко не всегда является обоснованным. В разных регионах Европы при лечении одного и того же заболевания часто назначения конкретных антибиотиков варьирует от 20 до 90%. При этом врачи, и ученые признают, что неоправданное применение антибиотиков провоцирует рост резистентности к ним, являющиеся, как подчеркивал еще несколько лет назад директор НИИ антимикробной химиотерапии, заведующий кафедрой клинической фармакологии Смоленской госмедицинской академии, член-корреспондент РАМН Л.С. Страчунский, угрозой национальной безопасности.

Кризис антибиотикотерапии заставил западных медиков обратиться к возможностям новых методов борьбы с инфекциями. Разумеется, далеко не всегда можно подобрать альтернативу антибиотикам, однако в борьбе с бактериальными инфекциями все более широкое применение получает так называемая фаготерапия – лечение с применением специфических бактериофагов. Причем Россия обладает в этой области значительным преимуществом, поскольку, когда в 1940-е гг. во всем мире разработка бактериофагов была признана неперспективным направлением, СССР оказался единственной страной, продолжавшей исследования. Бактериофаги выращивали в научно-производственных объединениях в Москве, Горьком, Перми и Тбилиси. В целом же история изучения бактериофагов насчитывает более 100 лет – с 1896 г., когда они были открыты британским бактериологом Эрнестом Ханкином. Название свое эти вирусы получили значительно позже – в 1920-е гг. благодаря канадскому сотруднику Института Пастера Феликсу д'Эрелю. В последние несколько лет активное изучение бактериофагов и возможностей фаготерапии ведется в России, Грузии, Польше, Франции, Германии, Финляндии, Канаде, США, Великобритании, Мексике, Израиле, Индии, Австралии.

Бактериофаги – вирусы, паразитирующие внутри бактерий. Фаги обнаружены более чем у 100 видов бактерий. По своей форме, согласно принятой международной классификации, они делятся на 4 основные группы: имеющие кубическую головку и отросток, кубические, нитевидные и плеоморфные. Большинство фагов имеет ДНК-геном, но есть и РНК-геномные. Жизненный цикл бактериофагов состоит из ряда этапов. Попадая в организм, бактериофаг проникает внутрь бактериальной клетки, где под влиянием нуклеиновой кислоты фага останавливает синтез бактериальных белков, ДНК и РНК и начинается синтез нуклеиновой кислоты, а затем и белков фага. В результате бактерия разрушается, а цикл размножения бактериофага повторяется до тех пор, пока все бактериальные клетки не будут таким образом уничтожены. С точки зрения направленности воздействия бактериофаги делятся на монофаги, способные лизировать только

клетки определенного вида микроорганизмов, и полифаги, нацеленные на клетки разных видов.

Наибольшее распространение бактериофаги нашли в лечении дисбактериозов кишечника, острых кишечных инфекций, энтероколитов, гнойно-воспалительных заболеваний горла и носа, хирургической, урогенитальной, кожной и других инфекций. Эффективность применения бактериофагов очень высока. К примеру, в Нижнем Новгороде использование адаптированного бактериофага позволило снизить заболеваемость внутрибольничной инфекцией синегнойной этиологии в 11 раз. Эффективность применения бактериофагов в сочетанной терапии (антибиотиками и бактериофагами) у беременных женщин с ИМВП (инфекциями мочеполовых путей), по данным пермских ученых, превысила 78%.

На сегодняшний день в арсенале российских медиков есть бактериофаги, тропные к большинству возбудителей заболеваний ЖКТ, стафилококкам, наиболее часто становящимся причиной развития послеоперационных осложнений и внутрибольничных инфекций. Кроме того, имеются комплексные препараты, состоящие из 4 – 6 различных бактериофагов, которые имеют достаточно широкий спектр действия и уничтожают все микроорганизмы, вызывающие заболевание. Это российская разработка, зарубежных аналогов пока нет.

Немаловажно также, что препараты этого класса практически не вызывают побочных реакций и не имеют противопоказаний, что позволяет успешно применять их даже для лечения таких категорий пациентов, как дети и беременные женщины. Если применение антибиотиков часто сопровождается не только гибелью патогенных микроорганизмов, но и нарушением функциональных систем и поражением различных органов больного, то в случае использования препаратов-бактериофагов отрицательного влияния не наблюдается, поэтому бактериофаги можно назначать детям с первых дней жизни и не бояться отрицательных последствий. В организме человека фаг развивается очень быстро, эффект лечения наблюдается уже через 24 часа. Бактериофаги уникальны именно специфичностью действия, они поражают только микроорганизм-возбудитель, не затрагивая нормальную микрофлору, не имеют побочных эффектов, а соответственно ограничений по возрасту и способу применения (пероральный прием, клизмы, примочки, полоскания). Конечно, пока нельзя сказать, что бактериофаги – полная замена антибактериальных препаратов, но это реальное подспорье в ограничении широкомасштабной антибиотикотерапии.

Единственной проблемой применения фаготерапии в России на сегодняшний день является недостаточная информированность врачебного сообщества. Бактериофаги пока мало известны большинству врачей. Это происходит по одной простой причине: очень активно

проводится реклама новых антибактериальных препаратов. К сожалению, сегодня большинству молодых специалистов, врачей и провизоров бактериофаги известны только по учебникам.

Подъем промышленного производства бактериофагов в России произошел лишь в последние 10 лет. В настоящее время на базе трех филиалов ФГУП «НПО «Микроген», в Перми, Уфе и Нижнем Новгороде, производятся различные лекарственные формы этих препаратов. Выпускаемая номенклатура бактериофагов достаточно широка, есть препараты практически против всех известных возбудителей инфекционных заболеваний. Производятся комбинированные препараты, например, Сектафаг (пиобактериофаг поливалентный), состоящий из смеси шести очищенных бактериофагов: стафилококкового, стрептококкового, синегнойного, клебсиеллезного, коли и протейного. Конечно, для целенаправленного применения бактериофагов необходимо определять фагочувствительность, что зачастую настораживает врачей, но это происходит от нехватки информации. Те же, кто осведомлены о достоинствах бактериофагов, часто используют их в своей практике, поскольку прекрасно знают, что бактериофаги сочетаются со всеми видами традиционной антибактериальной терапии и не имеют противопоказаний к применению. Сегодня врачи все чаще используют фаготерапию, так что можно смело сказать, что за бактериофагами будущее.

Глава 5

Введение в клиническую иммунологию

Из-за искусственного размежевания клинической микробиологии с клинической иммунологией при рассмотрении вопросов патогенеза оппортунистических инфекций не учитывают в полной мере состояние иммунной системы. Прежде всего не установлены корреляционные связи между возникновением оппортунистических заболеваний и всевозможными иммунодефицитами как первичными, так и вторичными.

К сожалению, в настоящее время вряд ли можно даже грубо оценить уровень распространенности среди населения первичных и вторичных иммунодефицитов, поскольку широкое диспансерное обследование населения на состояние иммунологического статуса не проводится из-за отсутствия специально оснащенных лабораторий не только на периферии, но и в крупных научных центрах. Можно лишь предполагать, что людей с иммунодефицитами довольно много и число их будет возрастать по мере развития цивилизации и ухудшения экологической обстановки в мире.

Известно, что вторичные иммунодефициты возможны в результате воздействия на организм человека самых разнообразных

факторов: физических (различные виды радиации), химических, (соли тяжелых металлов, окислы химических соединений, органические вещества), массового без должных показаний применения антибиотиков, вакцин, сывороток, фармакологических препаратов, токсического действия пестицидов, удобрений и т. д. Кроме экзогенных факторов на возникновение иммунодефицитов могут влиять и эндогенные, к примеру, аутоиммунные расстройства. Таким образом, изучение оппортунистических инфекций невозможно без изучения иммунного статуса больного.

Иммунный статус человека

Исследование параметров иммунной системы имеет важное значение для уточнения диагноза, решения вопросов патогенеза заболевания, выявления нарушений иммунного ответа, коррекции получаемого лечения, разработки программ реабилитации воспалительного процесса. Утвержден комплекс лабораторных иммунологических тестов для использования в клинической практике врачей разных специальностей.

Иммунологические тесты разделены на 2 уровня (Л.В. Ковальчук, А.Н. Чередеев) согласно технической сложности, времени исполнения, значения в интерпретации иммунологических нарушений.

Уровни оценки иммунного статуса

Оценка иммунного статуса предполагает двухэтапное (или двухуровневое) обследование.

I уровень – иммунологический скрининг (мониторинг) – включает в себя определение общего количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества лимфоцитов и других форменных элементов крови, общего количества (относительного и абсолютного) Е- и В-лимфоцитов, концентрации IgM, IgG, IgA и проведение теста на фагоцитоз (например, НСТ-тест с нейтрофилами или оценку поглотительной активности нейтрофилов).

II уровень – аналитический - включает определение мембранных маркеров тех или иных субпопуляций лимфоцитов и лейкоцитов, оценку функциональной активности иммунокомпетентных клеток в связи с воздействием митогенов, антигенов; исследование продукции цитокинов в культуре клеток; оценку рецепторного аппарата клеток; субклассов иммуноглобулинов; анализ общего и антигенспецифического IgE; анализ на наличие тех или иных антител; проведение кожных проб с антигенами и др.

Тесты I уровня просты, экономичны, отражают неспецифические закономерности реакций иммунной системы, позволяют выявлять достаточно грубые дефекты иммунной системы и судить о типичных иммунопатологических процессах. Тесты II уровня – это более детальное и углубленное исследование параметров иммунной системы. II уровень

иммунологических исследований требует развертывания специальной лаборатории, предполагает высокую квалификацию врача-лаборанта. Аналитические тесты II уровня назначаются избирательно в зависимости от клинических симптомов конкретного пациента.

Двухуровневое исследование иммунного статуса предполагает оценку следующих параметров:

I уровень:

- абсолютное и относительное количество лейкоцитов;
- абсолютное и относительное количество лимфоцитов;
- Абсолютное и относительное количество Е-лимфоцитов (CD3+, проточная цитометрия);
- абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD19+, проточная цитометрия);
- концентрация IgG, IgM, IgA (радиальная иммунодиффузия);
- фагоцитоз частиц латекса (фагоцитарный показатель, поглотительная активность);
- микробицидная активность кислородозависимых систем нейтрофилов (НТС-тест);
- уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, преципитация с ПЭГ-6000); - общая активность комплемента (по 59% гемолизу сенсibilизированных БЭР).

II уровень:

- Т-лимфоциты (CD3+, проточная цитометрия);
- Т-хелперы (CD4+, CD22+, CD72+, проточная цитометрия);
- Т-цитотоксические (CD8+, проточная цитометрия);
- НК-лимфоциты (CD16+, CD56+, проточная цитометрия);
- моноциты (CD14+, проточная цитометрия);
- IgE (ИФА);
- антитела и тиреоглобулину (ИФА);
- ревматоидный фактор (ИФА);
- пролиферативный фактор Т- и В-лимфоцитов на митогены;
- компоненты комплемента (С1, С3 и др., ИФА);
- цитокины (IL1, IL4, IL5 и др., ИФА).

Клиническая оценка иммунограммы

Основные правила интерпретации иммунограммы:

- Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя;
- Необходимо учитывать как относительные, так и абсолютные значения каждого показателя иммунограммы;
- Анализ показателей можно проводить только с учетом клинической картины заболевания;

- Реальную информацию в иммунограмме несут сильные сдвиги показателей, слабые сдвиги позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения;
- Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении;
- Отсутствие сдвигов в иммунограмме при наличии клинических симптомов свидетельствует о включении приспособительных механизмов, стрессовых реакций;
- Выявленные сдвиги в иммунограмме без клинических симптомов целесообразно учесть и включить пациента в группу риска по развитию иммунодефицита;
- Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы следует учитывать возрастные, половые и индивидуальные нормы данного пациента;
- Первостепенную значимость в иммунограмме имеют соотношения субпопуляций клеток и спонтанных стимулированных тестов, нежели абсолютные значения каждого показателя.

Требования к взятию крови для иммунологических исследований

Взятие крови осуществляется в процедурном кабинете, утром, натощак. Если предполагается оценка иммунного статуса в режиме функционального покоя иммунной системы, то в момент обследования пациент должен быть здоров или находится в состоянии ремиссии (в течение не менее 1 месяца после последнего обострения хронической патологии). Необходимо исключить применение препаратов крови, сывороток, гамма-глобулина, иммуностропных антибиотиков и антимицитарных препаратов, прививание, а также проведение некоторых диагностических процедур (рентгенологические, радиоизотопные методы исследования). Желательно исключить стрессовые ситуации. У женщин рекомендуется проведение иммунологического исследования в середине менструального цикла.

В тех случаях, когда врач ставит целью сделать клиническую оценку состояния иммунной системы на высоте патологического процесса, при стрессовой ситуации, в период беременности, в процессе адаптации к воздействию исследуемых факторов, такая оценка осуществляется поправкой на другие «нормы» иммунного статуса.

Для проведения иммунологических исследований I уровня кровь берут в две пробирки: в сухую собирают 2-3мл, в гепаринизированную (с раствором гепарина в физиологическом растворе из расчета 5-10ЕД/мл) – 4-5мл. Все исследования проводятся в день взятия крови, сыворотка для определения концентрации иммуноглобулинов, антигенспецифических антител и цитотоксинов может храниться в

морозильной камере бытового холодильника в течение 2-3 месяцев при условии однократного размораживания (при -70С и в жидком азоте пробы можно хранить в течение года).

Изменения иммунного статуса при инфекционно-воспалительных процессах

Колебания иммунологических параметров в динамике инфекционно-воспалительных процессов отражают степень адекватности реакций иммунной системы на инфекцию и поэтому имеют большое диагностическое и прогностическое значение.

Острый период характеризуется лейкоцитозом с нейтрофилезом, активацией фагоцитарного звена, снижением числа Т-лимфоцитов (с увеличением количества CD4+ и уменьшением количества CD8+ клеток), нарастанием количества CD19+ лимфоцитов и IgM.

Тенденция к генерализации проявляется продолжающимся падением числа Т-лимфоцитов, повышением уровня CD8+ клеток, угнетением нейтрофильного фагоцитоза с усилением экспрессии Fcγ-рецепторов. Появление «токсических» нейтрофилов отражает выход в циркуляцию незрелых форм из костного мозга в связи с экстренной потребностью.

Период реконвалесценции характеризуется восстановлением общего числа лейкоцитов до нормы (в том числе и эозинофилов), нормализацией уровня Т-лимфоцитов с повышением количества CD8+ клеток, сохранение увеличенного содержания В-лимфоцитов, повышением IgG и крупнодисперсных ЦИК.

Иммуотропная терапия

Стремительное развитие клинической иммунологии с конца 80-х г.г. XX века привело к появлению новых лекарственных препаратов, обладающих направленным иммуотропным действием.

Иммуотропные лекарственные препараты - это препараты, у которых лечебный эффект связан с их преимущественным (или селективным) действием на иммуотропную систему. Различают три основных группы иммуотропных лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты.

Иммуномодуляторы – лекарственные вещества, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы, т.е. снижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета.

Иммуностимуляторы – лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя сниженные показатели до нормальных их значений.

Иммунодепрессанты – лекарственные препараты, подавляющие иммунные реакции.

Перечень иммуностропных препаратов в настоящее время достаточно велик и с каждым годом продолжает расширяться. Большинство иммуностропных препаратов включено в основные фармацевтические справочники. Однако классификация препаратов и механизмы их действия до сих пор вызывают дискуссии как среди клинических иммунологов и терапевтов, так и фармакологов.

Классификация иммуностропных препаратов.

По происхождению:

1. Микробные продукты и вакцины (пирогенал, продигиозан, бронхомунал, рибомунил, солкоуровак, солкотриховак и др.)
2. Продукты и экстракты иммунных органов:
 - Иммуноцитомедины (тиактивин, миелопид, спленин, суперлимф и др.)
 - Иммуноцитокнины (лейкинферон и др.)
 - Иммуноглобулины (пентаглобин, интраглобин, октагам и др.)
3. Растительные продукты (элеуторококк, эхинацин и др.)
4. Продукты низших животных (деринат)
5. Синтетические (диуцифон, тимоген, имунофан и др.)
6. Рекомбинантные (реафенон, ронколейкин, неупоген и др.)

По направленности действия:

1. Иммуностимуляторы
2. Иммунодепрессивные (стероидные гормоны, цитостатики, циклоспорин, тимопентин, инфликсима)

По преимущественному воздействию на иммунную систему:

1. Препараты, преимущественно воздействующие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность Т-лимфоцитов.
2. Препараты, преимущественно влияющие на пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность В-лимфоцитов.
3. Препараты, оказывающие преимущественное действие на нейтрофильно-макрофагальную фагоцитарную активность, показатели врожденного иммунитета.
4. Препараты, имеющие преимущественное влияние на межклеточную кооперацию. В последние годы, это наиболее перспективное направление терапии через цитокиновую сеть, так как причины развития многих иммунодефицитов связывают с дисбалансом провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α , IFN γ).

Перечень препаратов и рекомендации по применению указаны в приложении 3.

Общие рекомендации при назначении иммуностропных препаратов.

Препараты иммуностропного класса назначаются пациентам с подтвержденным иммунодефицитом в комбинации с препаратами традиционной противовоспалительной терапии. Введение иммуностропных препаратов преследует цели заместительной терапии некоторых ИДС, уменьшения числа случаев инфекционных осложнений при ИДС, стимуляции лейкопоза, снижение токсических эффектов при химиотерапии и лучевой терапии при онкопатологиях. При назначении пациентам препаратов, оказывающих действие на иммунную систему, необходимы специальные иммунологические знания, а так же выполнение некоторых общих правил:

1. Решение о назначении препарата должно основываться как на наличии клинических симптомов иммунодефицита. Так и на результатах лабораторных исследований. Обязательно уточнение характера иммунологических нарушений.

2. Проведение иммуностропной терапии требует обязательного динамического наблюдения за состоянием иммунного статуса больного.

3. Целесообразно контрольное исследование иммунного статуса пациента в отдаленные сроки – на этапах иммунореабилитации.

4. Необходимо строгое соблюдение схем. Отступление должно быть строго аргументировано.

Монотерапия иммуностропными препаратами проводится только с целью иммунопрофилактики у пациентов с подтвержденным вторичным иммунодефицитом.

Рекомендуется назначать иммунокорректоры с осторожностью или не назначать совсем:

- Больным без клинико-иммунологического подтверждения наличия иммунодефицита.
- Больным с аутоиммунной патологией.
- При беременности и лактации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика внутрибольничных инфекций

Для профилактики и борьбы с послеоперационными инфекциями и гнойными осложнениями организуют и проводят комплекс санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на выявление и изоляцию источников инфекции, и перерыв путей передачи. Комплекс включает: своевременную изоляцию в специальные отдельные палаты больных, у которых послеоперационный период осложнился гнойно-септическими заболеваниями, своевременное выявление носителей патогенных микроорганизмов и санацию, применение высокоэффективных методов обеззараживания рук медицинского персонала и кожи операционного поля, организацию централизованной стерилизации белья, перевязочного материала, инструментов, использование методов и средств дезинфекции обработки различных объектов среды (постельные принадлежности, личный инвентарь, одежда, обувь, посуда и т.д.), имеющих эпидемиологическое значение в механизме передачи внутрибольничной инфекции. Кроме того, важное место в организации профилактики внутрибольничных инфекций уделяется выделению возбудителей заболеваний, их состава, степени вирулентности, чувствительности к антибиотикам.

В профилактике внутрибольничных инфекций большое значение имеет организация работы медицинского персонала. При общении с больными все сотрудники должны использовать специальную одежду, маски и перчатки, выполнять все установленные правила гигиены, асептики и антисептики. Особое внимание им уделяют при работе в перевязочных, операционных и процедурных кабинетах.

Общие меры профилактики имеют большое значение в предотвращении распространения внутрибольничных инфекций. В стационарах должен проводиться микробиологический контроль, который включает бактериологическое обследование объектов внешней среды на наличие микроорганизмов, способных вызвать внутрибольничные инфекции.

Лидирующее место в структуре профилактических мер занимает контроль за использованием антибиотиков в стационаре, в том числе ограничение использования антибиотиков широкого спектра действия.

Среди специфических средств профилактики и лечения внутрибольничных инфекций разработаны вакцины (вакцина поликомпонентная из антигенов условно патогенных микроорганизмов, вакцина стафилококковая, анатоксин стафилококковый, вакцина протейная, стафило-протейно-синегнойная вакцина, анатоксин синегнойной палочки, синегнойная вакцина). Кроме того, нельзя забывать, что при хорошем оснащении баклаборатории и высокой

квалификации персонала возможно приготовление и назначение больному аутовакцины.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: учебник // Москва: МИА, 2002.- 736 с.
2. Иммунная система и основные формы иммунопатологии: учебное пособие // Под ред. В.В. Климова: - Ростов-на-Дону: «Феникс», 2006. – 224 с.
3. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для мед. вузов // Санкт-Петербург: «СпецЛит», 2008. - 767 с.
4. Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний // Под ред. Е.П. Красноженова, О.П. Бочкаревой: - Ростов-на-Дону: «Феникс», 2006. – 304 с.
5. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие под ред. Покровского В.И. // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 768 с.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. // Смоленск: МАКМАХ, 2007. - 464 с.
7. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии под ред. Теца В.В. // Москва: «Медицина», 2002. – 352 с.
8. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии под ред. Бухарина О.В. // Москва: «Медицина», 2002. – 340 с.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

В лабораторию поступила моча на исследование. При бактериологическом исследовании выделены Гр+ кокки в количестве $3 \lg$ КОЕ/мл.

1. Можно ли на основании полученных результатов сделать заключение?
2. Зависят ли полученные данные от способа забора мочи?
3. Как правильно собрать мочу на исследование?

Задача №2

Больной страдает вялотекущим гнойным воспалительным процессом в среднем ухе. Лечение антибиотиками широкого спектра действия не привело к положительному эффекту.

1. Какие микроорганизмы могли явиться возбудителями данного заболевания?
2. Как провести забор материала для микробиологического исследования?
3. Какова Ваша дальнейшая тактика по отношению к этому больному?

Задача №3

У больного после трансплантации почек развилась картина пневмонии, несмотря на содержание его в условиях стерильного бокса.

1. Как можно объяснить данное осложнение?
2. Какие микроорганизмы могли вызвать пневмонию в данной ситуации?
3. Как правильно подобрать лечение этому больному?

Задача №4

Больной с хронической стафилококковой инфекцией, которая осложнилась стафилококковым сепсисом, долго и безуспешно лечился разными антибиотиками и сульфаниламидами.

1. Почему данное лечение оказалось неэффективным?
2. Какими исследованиями можно проверить причину неэффективности лечения?
3. Какова Ваша дальнейшая тактика по отношению к этому больному?

Задача №5

Вследствие небольшой травмы (ссадины) на ноге у больного возникло рожистое воспаление. Из анамнеза выяснилось, что больной страдает хроническим тонзиллитом.

1. Как Вы считаете, есть ли взаимосвязь между рожистым воспалением и носительством стрептококка в зева? Какие исследования могут это подтвердить?
2. Как правильно подобрать лечение данному больному?

Задача №6

Из отделяемого трофической язвы нижней конечности больного при бактериологическом исследовании выделены культуры стафилококка, стрептококка и синегнойной палочки.

1. Как установить роль каждого из перечисленных микроорганизмов в этиологии данного заболевания?
2. На основании каких данных можно назначить рациональную антибактериальную терапию?

Задача № 7

Для лечения больного с клиническим диагнозом «пневмония» был назначен пенициллин, который в течение 3 сут. не дал положительного результата.

1. Правильно ли поступил врач при назначении данного антибиотика?
2. Следует ли провести микробиологическое исследование для установления этиологии заболевания? Как правильно это сделать?
3. Какова должна быть дальнейшая тактика по отношению к данному больному?

Задача №8

В лабораторию поступил ликвор. При микроскопическом исследовании обнаружены Гр+ ланцетовидные диплококки, окружённые капсулой.

1. Какова этиология этого менингита?
2. Какие необходимо провести исследования для постановки окончательного диагноза и назначения лечения данному больному?

Задача №9

В отделении новорожденных родильного дома выявлены случаи гнойничкового поражения кожи у детей.

1. Какие микроорганизмы могли явиться причиной этих заболеваний?
2. Какие микробиологические исследования необходимо провести для выяснения причин этих поражений и установления источника инфекции?

Задача №10

Через сутки после криминального аборта у женщины появился озноб, повысилась температура. Доставлена в приёмное отделение скорой помощью.

1. Какой материал должен взять врач для бактериологического

- исследования? Правила забора материала у гинекологических больных.
2. Какова должна быть тактика врача при подозрении на сепсис?
 3. Следует ли ожидать результатов антибиотикограммы для назначения лечения данной больной? С каких препаратов можно начать лечение?

Задача №11

У больного после операции на органах брюшной полости появились симптомы разлитого перитонита.

1. Какие бактерии могли явиться причиной данного осложнения?
2. Какой материал и для какого исследования должен быть отправлен в лабораторию?
3. Какова должна быть дальнейшая тактика по отношению к этому больному?

Задача №12

У больного, ослабленного ранее перенесённым заболеванием, возникла вялотекущая форма фурункулёза.

1. Какова возможная причина этого заболевания?
2. Какие необходимо провести исследования в этом случае?
3. Какие препараты назначить данному больному?

Задача №13

У школьника с воспалительными явлениями в области зева и высокой температурой взяты мазки с миндалин. При бактериоскопическом исследовании обнаружены Гр+ палочки, Гр+ кокки, расположенные небольшими группами и цепочками, Гр- диплококки.

1. Следует ли в этом случае провести дополнительные исследования и с какой целью?
2. Как установить этиологическую роль каждого из микроорганизмов?
3. Какие назначения сможет сделать лечащий врач на основании результатов проведённых исследований?

Задача №14

При предоперационном обследовании микрофлоры зева у больного в мазке, окрашенной по Граму, обнаружены Гр+ палочки с утолщениями на концах.

1. Какие это могут быть бактерии?
2. Какими знаниями необходимо располагать врачу для решения вопроса об оперативном вмешательстве в области зева?

Задача №15

У больного с подозрением на менингит был взят ликвор, который необходимо доставить в лабораторию в течение 2-3 часов. Какие условия для

сохранения и транспортировки материала необходимо соблюдать в данном случае?

Задача №16

У больного спустя 2-3 дня после аппендэктомии появились гнойные выделения в области шва.

1. Какие бактерии могли явиться причиной данного осложнения?
2. Какие необходимо провести исследования?
3. Какова Ваша тактика по отношению к данному больному?

Задача №17

Больного с первичной атакой ревматизма госпитализировали для обследования.

1. Какие исследования должны быть проведены с целью выявления первичного очага инфекции в организме?
2. Какими методами можно оценить степень специфической сенсibilизации к стрептококку и аутосенсibilизации?

Задача №18

Больного с подозрением на пневмонию доставили в стационар?

1. Какие микроорганизмы могут вызвать пневмонию?
2. Как правильно взять материал от больного и какие провести исследования для установления этиологии заболевания?
3. Какова должна быть тактика врача по отношению к данному больному?

Задача №19

При каких заболеваниях диагноз может быть поставлен на основании данных микроскопического исследования?

1. препарата из крови больного
2. препарата из гноя
3. препарата из мокроты
4. препарата из испражнений
5. препарата из отделяемого язвочки
6. препарата волоса

Задача №20

При бактериоскопическом исследовании мазков из мокроты больного с клиническим диагнозом «пневмония» обнаружены Гр+ кокки.

1. Надо ли проводить дальнейшие микробиологические исследования для уточнения этиологии заболевания?
2. Какие антибиотики следует назначать при лечении в том случае, если возбудителем данного заболевания окажется пневмококк?

Задача №21

У больного, госпитализированного в хирургическую клинику, появился абсцесс после инъекции лекарственных препаратов.

1. Какова возможная причина возникновения абсцесса? Как её можно установить?
2. Какие мероприятия следует провести в клинике, чтобы исключить возможность постинъекционных абсцессов?

Задача №22

У больного после чистой плановой операции из отделяемого послеоперационной раны выделена культура стафилококка.

1. Можно ли считать данного микроба возбудителем нагноения, осложнившего заживление раны? Как это проверить?
2. Какие препараты следует выбрать для лечения данного больного?

Задача №23

В чистом хирургическом отделении больницы у послеоперационных больных появились случаи нагноения ран.

1. Каковы возможные причины этого осложнения?
2. Какие материалы, на Ваш взгляд, подлежат бактериологическому исследованию?
3. На основании каких данных в отделении могут быть проведены профилактические мероприятия и в чём они заключаться?

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ.

ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ.	
Диффузный наружный отит	<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Pr. vulgaris</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida spp.</i> , плесневые грибы.
Фурункулы наружного слухового прохода	<i>S. aureus</i> .
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> .
Острый средний отит у новорожденных	Грамотрицательные палочки семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> и др.), <i>S. aureus</i> .
Хронический средний отит	<i>S. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> .
Синусит (амбулаторный)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы.
Нозокомиальный синусит	<i>Ps. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> и другие грамотрицательные бактерии, <i>S. aureus</i> .
Острый тонзиллит и фарингит	<i>S. pyogenes</i> , бетагемолитические стрептококки; <i>N. gonorrhoeae</i> , вирусы, анаэробы и спирохеты.
Эпиглотит	<i>H. influenzae</i> тип b, очень редко пневмококки, стрептококки и стафилококки.
ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.	
Острый бронхит	Вирусы.
Хронический бронхит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , вирус.
Внебольничная пневмония	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumoniae</i> .
Нозокомиальная пневмония	Грамотрицательные бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> .
Ранние вентиляционные пневмонии (развитие в первые 4 дня нахождения на ИВЛ)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> (чаще метициллинчувствительные штаммы) и другие представители нормальной микрофлоры полости рта).
Поздние вентиляционные пневмонии (более 4 дней нахождения ИВЛ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , MRSA.
Абсцесс легкого	<i>Bacteroides spp</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Peptococcus niger</i> – нередко в сочетании с энтеробактериями

Внутриутробная пневмония новорожденных	Стрептококки группы В (<i>Str. agalactiae</i>), <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. monocitogenes</i> , <i>T. pallidum</i> . Возможны ассоциации с вирусами и грибами рода <i>Candida</i> .
Пневмония у детей в возрасте от 1 до 6 мес.	Вирусы, <i>E. coli</i> и другие энтеробактерии, стафилококки.
ИНФЕКЦИИ КОЖИ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ, КОСТЕЙ И СУСТАВОВ.	
Импетиго	Чаще <i>S. pyogenes</i> , реже <i>S. aureus</i> . Может быть оба возбудителя одновременно.
Диабетическая язва стопы	Стрептококки, стафилококки, могут сочетаться с анаэробами.
Эритразма	<i>Corynebacterium minutissimum</i>
Угревая сыпь	<i>Propionibacterium acnes</i>
Фолликулит, фурункул, карбункул, гнойный гидраденит	<i>S. aureus</i> .
Паронихия	<i>S. aureus</i> , анаэробные коки, иногда <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>C. albicans</i> .
Острый лимфангит	<i>S. pyogenes</i> .
Хронический лимфангит	<i>Sporotrix schenckii</i>
Некротизирующий фасциит	Полимикробной этиологии <i>S. pyogenes</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , фэробные грамотрицательные палочки, анаэробные кокки, <i>Bacteroides spp.</i>
Пиомиозит	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> .
Гнойный тендовагинит	Стрептококки и стафилококки.
Мионекроз (газовая гангрена)	<i>C. perfringens</i> , другие клостридии, смешанная аэробно-анаэробная флора
Инфекционный артрит	<i>S. aureus</i> , энтеробактерии, стрептококки, гонококки, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , менингококки, вирусы, хламидии, микоплазмы, микобактерии, грибы.
Острый бурсит	<i>S. aureus</i> , редко – <i>M. tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium marinum</i> .
Остеомиелит	Наиболее частый возбудитель во всех возрастных группах <i>S. aureus</i> . У детей могут быть <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> тип b, стрептококки группы В, энтеробактерии.
ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ.	
Неосложненные инфекции МВП	Основными возбудителем является <i>E. coli</i> – 80-90%, реже <i>S. saprophyticus</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>P. mirabilis</i> и другие.
Осложненные инфекции МВП	<i>Proteus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. coli</i> , другие энтеробактерии, <i>Candida</i>

	spp.		
ИНФЕКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН.			
Острый бактериальный простатит	E. coli, Enterococcus spp.		
Хронический бактериальный простатит	E. coli, K. pneumonia, P. mirabilis и другие ГОБ.		
Эпидимит, орхит, орхоэпидимит	E.coli, значительно реже представители семейства энтеробактерий, Pseudomonas spp., в 30% случаев вирусной природы.		
ИНФЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.			
Инфекционный эндокардит	Зеленящие стрептококки (30-40%), другие стрептококки (15-25%), энтерококки (5-18%), S. aureus (10-25%), коагулазонегативные стафилококки (1-3%), грибы (2-4%), микроорганизмы других групп <5%, смешанные инфекции 1-2%, отрицательные культуры крови <5-24%		
ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ.			
Как правило, имеют полимикробную этиологию с участием широкого спектра грамотрицательных анаэробных и аэробных микроорганизмов. В последние годы значительно возросла роль грибов рода Candida.			
Грамотрицательные микроорганизмы	Грамположительные микроорганизмы	Анаэробы	Грибы
E. coli Klebsiella spp. Proteus spp. Enterobacter spp. Другие энтеробактерии P. aeruginosa	Enterococcus spp. Staphylococcus spp. Streptococcus spp.	B. fragilis Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Clostridium spp. Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp.	Candida spp.
ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ.			

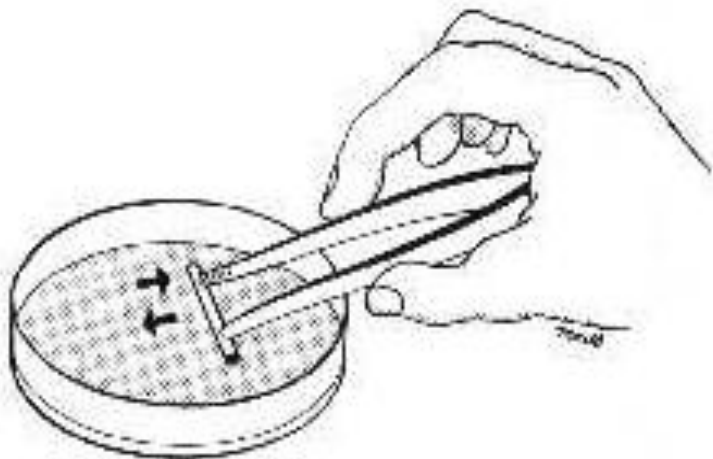
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит)	Полимикробная этиология N. gonorrhoeae (25-50%), C. trachomatis (25-30%) Ассоциация аэробных и анаэробных микроорганизмов, являющихся частью влагалищной микрофлоры (25-60%) – Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., G.vaginalis, Streptococcus spp., E.coli и т.п.	
Послеродовой эндометрит, Инфекционные осложнения аборт	В 80-90% случаев ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов стрептококки группы В, Staphylococcus spp., E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., G. vaginalis, C. trachomatis. При криминальных абортах могут быть клостридии	
Бактериальный вагиноз	Ассоциации анаэробных бактерий: Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Fusobacterium spp., G. vaginalis. Спорна роль M. hominis.	
ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.		
Острый бактериальный менингит	Более чем 80% вызывается N. meningitides, S. pneumoniae и H. influenzae. Может вызываться листериями, стрептококками группы В, энтеробактериями, стафилококками и др.	
Посттравматический, нозокомиальный менингит	Грамотрицательные палочки, энтерококки, грибы рода Candida.	
Абсцесс головного мозга	Зависит от преморбидного фона	
	Предрасполагающий фактор	Вероятные возбудители
	Средний отит или мастоидит	Streptococcus spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., Enterobacteriaceae
	Синусит (лобной и клиновидной кости)	Streptococcus spp., Bacteroides spp., Enterobacteriaceae, S. aureus, H. influenzae
	Одонтогенный сепсис	Streptococcus spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp.
	Проникающая ЧМТ, нейрохирургические операции	S.aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae, Clostridium spp.
	Абсцесс, эмпиема легких, бронхоэктатическая болезнь	Fusobacterium spp. Actinomyces spp., Streptococcus spp., Bacteroides spp., Prevotella spp., Nocardia spp.
Бактериальный эндокардит	S. aureus, Streptococcus spp.	

	Врожденные пороки сердца	Streptococcus spp., Haemophilus spp.
	Нейтропения	Enterobacteriaceae, Aspergillus spp., Candida spp.
	После трансплантации	Enterobacteriaceae, Aspergillus spp., Candida spp., Nocardia spp., Toxoplasms gondii.
	ВИЧ-инфекция	Nocardia spp., Toxoplasms gondii, Mucobacterium spp., L. monocytogenes, Criptococcus spp.
Субдуральная эмпиема, эпидуральный абсцесс	Стрептококки, стафилококки, S. pneumoniae, H. influenzae, энтеробактерии, грибы рода Candida. Часто микробная ассоциация с анаэробами, чаще всего бактероидами.	
СЕПСИС. НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА.		
Сепсис	S.aureus, S. epidermidis, Enterococcus spp., S. pneumoniae, E. coli, Pseudomonas spp., Klebsiella spp., Acinetobacter spp., Enterobacter spp., грибы.	
Нейтропеническая лихорадка	S.aureus, S. epidermidis, Enterococcus spp., S. pneumoniae, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, грибы (Candida и Aspergillus spp.).	

Литература: «Антибактериальная терапия»//Практическое руководство под редакцией Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫМ МЕТОДОМ

- Обработать пинцет в 95% этиловом спирте и простерилизовать в пламени. Дать возможность остыть.
- Если длина катетера слишком велика, чтобы прокатить по чашке Петри, необходимо разрезать фрагмент катетера пополам и отдельно посеять каждую половину.
- При прокатывании катетера по поверхности агара, необходимо использовать легкое давление на него пинцетом, чтобы обеспечить хорошее соприкосновение с питательной средой. Прокатывать катетер по поверхности следует как минимум 4 раза.
- Если катетер изогнут и не способен к прокатыванию, необходимо при помощи стерильного пинцета потереть все поверхности катетера об агар.
- Питательная среда помещается в термостат на 48-72 часа при температуре 35 - 37°C.



Гемокультура	КОЕ	Вывод
Положительная	≥ 15	Катетер источник инфекции
	≤ 15	Катетер обсеменен гематогенно
	≥ 15	Катетер инфицирован не исключена транзиторная бактериемия
Отрицательная	≤ 15	Колонизация

Основные иммуномодуляторы, разрешенные к применению в России		
Торговое наименование	Происхождение, состав	Основные показания к применению
Тимомиметики		
Тактивин	Пептиды из экстракта тимуса крупного рогатого скота	Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, в т.ч. при тяжелых соматических заболеваниях, интоксикациях различного генеза, «старении» тимуса у лиц пожилого и старческого возраста
Тималин	То же	Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета
Тимостимулин	То же	То же
Тимоген, Тимоген натрий	Синтетический дипептид глутамилтриптофан	Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета, недостаточность фагоцитоза
Имунофан	Синтетический гексапептид	Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета; лимфопения; недостаточность АОС*; чрезмерная активация продукции АФК и провоспалительных ИЛ; дефицит ИЛ-2
Тимусамин	Комплекс белков и нуклепротеидов, выделенных из тимуса крупного рогатого скота	Недостаточность и дисбаланс Т-звена иммунитета; лимфопения
Веро-Рибоксин, Инозие-Ф, Инозин, Рибоксин, Рибонозин, Инозин пранобекс	Инозин – предшественник ОТФ нуклеозид пурина	То же и недостаточность фагоцитоза
Изопринозин	Инозин/ацетиламидобензойная кислота	То же и недостаточность антителообразования, функций фагоцитов + вирусная инфекция (антивирусный эффект – блокада репликации)
Иммуномодуляторы широкого спектра действия		
Деринат, Натрия дезоксирибону клеинат	Натриевая соль ДНК из молок осетровых рыб	Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, Т-хелперов
Иммунал	Сок Эхинацеи пурпурной	То же
Гепон	Синтетический тетрадекапептид	Недостаточность фагоцитоза, Т-хелперов 1 типа, ЦТЛ, ЕК; дефицит синтеза IgG

Глутоксим (тиопоэтин)	Бис-(γ -L-глутамил)-L- цистеинил- бисглицидинатриевая соль	При интоксикации как цитопротектор, при дисбалансе и нарушении функций субпопуляций лимфоцитов, уровня ИЛ, недостаточности фагоцитоза, апоптоза
Стимуляторы антителообразования и фагоцитоза		
Миелопид	Экстракт полипептидов из культуры косто-мозговых клеток млекопитающих	Недостаточность В-звена иммунитета, фагоцитоза, гемопоза
Полиоксидоний	Синтетический сополимер этиленпиперазина и бромода этиленпиперазиния	Недостаточность АОС*, В-звена иммунитета, фагоцитоза. Опосредованно через фагоциты может оказать положительное воздействие на субпопуляции лимфоцитов и их активность
Ликопид	Синтетический мурамилдипептид	Недостаточность В-звена иммунитета (антителообразования), функций макрофагов/фагоцитов (поглощение, киллинг бактерий, выработки ИЛ); дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая ЕК
Галавит	Производное аминофталгидрозида	Гиперпродукция фагоцитами перекисей, гипохлорита, провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1; нарушение других функций фагоцитов; дисфункция основных субпопуляций лимфоцитов, включая ЕК, АИП**
Метилурацил	Производное тетрагидропиримидина	Недостаточность фагоцитоза, гемопоза, лейкопоза, нейтропения
Натрия нуклеинат	Гидролизат дрожжевой РНК	То же
Препараты интерферона		
Роферон А, интерферон α - 2а	Рекомбинантный интерферон α -2а	Супрессия продукции ИФН- α ; недостаточность фагоцитоза, активности ЕК; наличие активной вирусной инфекции
Реаферон для инъекций сухой, Интрон- А, Реальдирон, Виферон, Гриппферон	Рекомбинантный интерферон α -2b	То же
Индукторы синтеза интерферона		
Амиксин (тиролон)	Синтетический низкомолекулярный препарат класса флуоренов	Недостаточность синтеза интерферонов (преимущественно - ИФН- α);

		хронические герпесвирусные и другие внутриклеточные инфекции
Циклоферон	Метилглукамина акридонацетат	То же
Неовир	Гетероароматическое производное карбоксиметилакридона	То же
Ридостин	Двуспиральный РНК лизата дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	То же
Интерлейкины		
Ронколейкин	Рекомбинантный ИЛ-2	Дефицит продукции ИЛ-2, некорректируемый другими препаратами: снижение числа лимфоцитов, Т-хелперов, HLA-DR и CD+ лимфоцитов
Беталейкин	Рекомбинантный ИЛ-1	Лейкопения; уменьшение продукции ИЛ-1; недостаточность функциональной активности фагоцитов, лимфоцитов, антителообразования
Нейпоген (филграстим)	Рекомбинантный колониестимулирующий фактор	Тяжелые токсические и радиационные лейкопении
Лейкомакс (молграмостим)	Рекомбинантный колониестимулирующий фактор	То же
Препараты иммуноглобулинов		
Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения Иммуновенин Октагам Биавен В.И. Сандоглобулин	Иммуноглобулин G из донорской крови	Угнетение продукции IgG или несостоятельность гуморального звена; угроза нагноительных септических процессах; недостаточный эффект от проводимой этиотропной терапии (затяжное течение, быстрое развитие рецидива и т.д.)
Пентаглобин	В 1 мл протеина плазмы содержится IgG – 38 мг, IgA – 6 мг, IgM – 6 мг	Тяжелые инфекционные заболевания; угроза или манифестация септического синдрома
Цитотекин	Специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин G из донорской крови	Активная инфекция, вызванная цитомегаловирусом
Иммуностимуляторы бактериального происхождения		
Рибомунил	Рибосомы 4 наиболее частых патогенов респираторного тракта и протеогликан мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Недостаточность иммунной защиты респираторного тракта, выработки специфических антител классов IgG и IgA, супрессия Т-звена иммунитета,

		функций фагоцитов
Бронхомунал	Лизат 8 наиболее частых патогенов респираторного тракта	Недостаточность местной защиты респираторного тракта, специфических антител класса IgG, IgA; супрессия Т-звена, функций фагоцитов, в т.ч. альвеолярных макрофагов
Ликопид	Синтетический мурамилдипептид	Недостаточность функций макрофагов/фагоцитов, включая поглощение, киллинг бактерий, выработку ИЛ; вторично активируют основные субпопуляции лимфоцитов включая ЕК
Имудон	Лиофилизированная смесь 4 видов лактобактерий, 8 наиболее частых бактериальных патогенов полости рта и <i>Candida albicans</i>	Недостаточность местной защиты полости рта, глотки, трахеи
ИРС-19	Лизат 10 наиболее частых патогенов верхних дыхательных путей	Недостаточность местной защиты верхних дыхательных путей (лизоцима, секреторных IgA, функций фагоцитов/нейтрофилов)
Системные пероральные ферменты (энзимы)		
Флогензим	1 таблетка содержит: бромелайн – 90 мг, трипсин – 48 мг, рутозид – 100 мг	Выраженные воспалительные реакции; нарушение микроциркуляции, реологических свойств крови, элиминации иммунных комплексов
Вобензим	1 таблетка содержит: бромелайн – 45 мг, папаин – 60 мг, панкреатин – 100 мг, химотрипсин – 1 мг, трипсин – 24 мг, амилазин – 10мг, липаза – 10 мг, рутин – 50 мг	То же

*АОС – антиоксидантная система

**АИП – аутоиммунная патология