федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

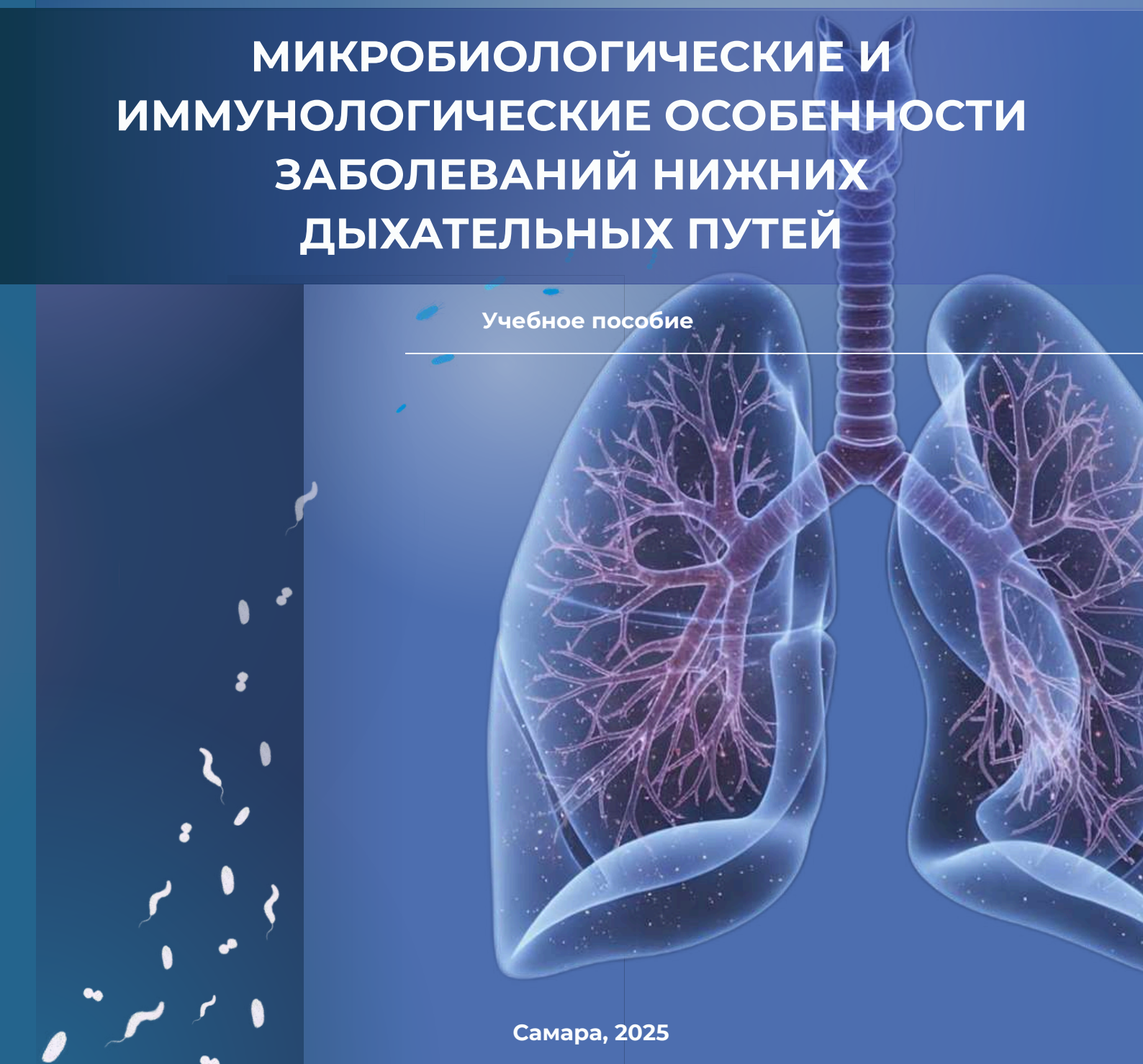
**«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра медицинской микробиологии и иммунологии

Научно-образовательный профессиональный центр
генетических и лабораторных технологий

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие



Самара, 2025

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра медицинской микробиологии и иммунологии
Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие

Самара, 2025

УДК 616-093/-097+616.23/.24-002-008.87(07)
ББК 52.7+52.64+54.12я73
М59

Рецензенты:

А.Ю. Савочкина – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

А.Ю. Кузьменков – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по стратегическим разработкам Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

А.В. Лямин – д.м.н., доцент, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

О.В. Кондратенко – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Т.Р. Никитина – к.м.н., доцент, доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

М.О. Золотов – к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.Д. Исматуллин – к.м.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.В. Алексеев – специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии НОПЦ ГЛТ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

К.А. Каюмов – специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии НОПЦ ГЛТ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

Д.А. Кокорев – ассистент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

М 59 Микробиологические и иммунологические особенности заболеваний нижних дыхательных путей : учебное пособие / А.В. Лямин [и др.]; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России – Самара, 2025 – 178 с.
ISBN 978-5-6053254-8-2

В учебном пособии изложены современные сведения об анатомическом и гистологом строении нижних дыхательных путей. Представлены данные о функционировании иммунной системы и нормальной микробиоте нижних дыхательных путей. Описаны изменения в функционировании нижних дыхательных путей при острых и хронических заболеваниях: пневмонии, муковисцидозе, микобактериозах, бронхиальной астме, ХОБЛ.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов и подготовлено в соответствии с требованиями действующих Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия в соответствии с дисциплинами «Микробиология», «Иммунология»; по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело в соответствии с дисциплинами «Микробиология, вирусология», «Иммунология», утвержденными ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

УДК 616-093/-097+616.23/.24-002-008.87(07)
ББК 52.7+52.64+54.12я73

Учебное пособие утверждено ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, протокол № 5 от 19.02.2025 г.

Учебное пособие рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», протокол № 093 от 16.10.2025 г.

©Коллектив авторов, 2025

Содержание

Введение 4

Анатомия и гистология нижних дыхательных путей 5

Иммунная система нижних дыхательных путей 12

Микробиота нижних дыхательных путей 19

Возбудители бактериальных инфекций 24

Staphylococcus aureus 24

Streptococcus pneumoniae 33

Pseudomonas aeruginosa 41

Legionella pneumophila 52

Haemophilus influenzae 62

Mycoplasma pneumoniae 72

Chlamidophila pneumoniae 81

Нетуберкулезные микобактерии 88

Клебсиеллы (*Klebsiella* spp.) 101

Возбудители грибковых инфекций 112

Микробиологические и иммунологические аспекты наследственных и приобретенных заболеваний легких» 122

Хроническая обструктивная болезнь легких 135

Бронхиальная астма 147

Ответы к тестам и задачам 157

Введение

В настоящее время микробиология и иммунология являются одними из самых бурно развивающихся наук. Разработка новых диагностических методов позволила по-новому взглянуть на взаимодействие микро- и макроорганизма. Длительно существовавший постулат о стерильности внутренних сред организма пошатнулся, все больше исследований подтверждают наличие микробов в различных локусах человека. Кроме того, были получены данные о возникновении соматических заболеваний под воздействием микроорганизмов.

Изучение иммунологических реакций расширило представления о влиянии иммунитета на патологические процессы. Глубокое понимание иммунопатогенеза заболеваний способствует разработке новых методов лечения. Терапия моноклональными антителами используются в онкологии, ревматологии, неврологии, пульмонологии, аллергологии и других специальностях.

Пандемия новой коронавирусной инфекции продемонстрировала высокую значимость микробиологии и иммунологии. Быстрая разработка тест-систем для проведения полимеразной цепной реакции способствовала раннему выявлению больных и своевременному назначению лечения. Благодаря иммунологическим исследования в кратчайшие сроки были разработаны вакцины, которые подтвердили свою эффективность в реальной клинической практике.

В учебном пособии рассмотрены основные вопросы функционирования иммунной системы, а также представлены данные о нормальной микробиоте нижних дыхательных путей и легких. Большое внимание уделено основным возбудителям заболеваний респираторного тракта. Представленные данные представляют интерес не только для студентов, но и для ординаторов и врачей-терапевтов, педиатров, пульмонологов.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов и подготовлено в соответствии с требованиями действующих Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия в соответствии с дисциплинами «Микробиология», «Иммунология»; по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело в соответствии с дисциплинами «Микробиология, вирусология», «Иммунология», утвержденными ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Анатомия и гистология нижних дыхательных путей

Дыхательная система – это комплекс органов, которые обеспечивают газообмен между окружающей средой и кровью.

К основным функциям дыхательной системы относятся:

1. Очистка, увлажнение и согревание (охлаждение) воздуха;

2. Обоняние;

3. Защита легких от физических, химических и биологических факторов;

4. Образование голоса;

5. Выделительная;

6. Всасывание газообразных веществ;

7. Терморегуляция;

8. Депонирование крови;

9. Участие водно-солевом и липидном обмене;

10. Участие в свертывании крови (синтез тромбопластина и его антагониста – гепарина).

Выделяют воздухоносный и респираторный отделы дыхательной системы. Воздухоносный подразделяется на верхние и нижние дыхательные пути. К верхним дыхательным путям относятся полость носа, носоглотка и ротоглотка. С полостью носа сообщаются околоносовые пазухи. Гортань, трахея и бронхи формируют нижние дыхательные пути. К респираторному отделу относятся структуры легких.

Дыхательные пути имеют схожее строение. Они состоят из слизистой оболочки, подслизистой основой, имеют хрящевой каркас, покрытый адвентицией. Такое строение позволяет сохранять достаточный просвет внутри дыхательных путей, несмотря на изменения давления при дыхании.

Трахея представляет собой полую трубку размером 11-13 см в длину и 15-18 мм в диаметре. Начало ее расположено на уровне межпозвоночного диска VI-VII, на высоте IV-Vгрудных позвонков она разделяется на два главных бронха (бифуркация трахеи). Топографически выделяют две зоны трахеи: шейную (1/3 длины) и грудную (2/3 длины). Спереди шейный отдел трахеи покрывает щитовидная железа.

Спереди от грудного отдела расположены грудина, тимус, дуга аорты, плечеголовная вена и плечеголовной ствол. Сзади на всем протяжении трахею сопровождает пищевод, между ними располагаются возвратные гортанные нервы. По боковым сторонам располагаются сосудисто-нервные пучки шеи (общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий нерв).

Основу трахеи составляют 15-20 полуколец (гиалиновый хрящ), свободные концы

которых обращены кзади. Хрящи соединены между собой кольцевыми связками (пучки соединительной ткани), которые формируют перепончатую (заднюю) стенку. Перепончатая стенка также содержит гладкомышечные пучки. Совмещение плотного хрящевого каркаса с соединительной и мышечной тканями придает трахее упругость и растяжимость. Это позволяет изменять просвет трахеи во время дыхания (на выдохе просвет сужается). Кроме того, мягкая задняя стенка не препятствует прохождению пищевого комка по расположенному за трахеей пищеводу.

Слизистая оболочка трахеи выстлана многорядным призматическим реснитчатым эпителием. Реснички мерцают в направлении движения воздуха из легких. Движение ресничек препятствует попаданию патогенов и пыли в бронхи и легкие. Также в состав эпителия входят бокаловидные клетки, секрет которых увлажняет эпителий и связывает частицы пыли и патогены.

В собственной пластинке слизистой оболочки расположены волокна соединительной ткани и лимфатические узелки. Подслизистая основа, состоящая из рыхлой волокнистой соединительной ткани, плавно переходит в плотную волокнистую соединительную ткань надхрящницы. Рыхлая волокнистая соединительная ткань адвентициальной оболочки соединяет трахею с другими органами средостения.

На уровне между IVи Vгрудными позвонками трахея разделяются на два главных бронха: левый и правый. Правый является продолжением трахеи, он расположен более вертикально, шире и короче левого. Поэтому инородные тела чаще попадают в правый бронх.

Стенка главных бронхов схожа по строению с трахеей. Она также имеет гиалиновые полукольца, соединенные перепончатой стенкой. В правом бронхе 6-8 полуколец, в левом – 9-12. Правый главный бронх достигает 3 см, его окружают непарная вена и правая легочная артерия. Левый главный бронх имеет длину 4-5 см, над ним проходят левая легочная артерия и дуга аорты, сзади – пищевод и грудная аорта.

Бронхи имеют ветвистое строение, схожую с кроной дерева. Каждый крупной бронх разделяется на множество более мелких. Всего выделяют 16 генераций (порядков) бронхов (включая главные бронхи), которые завершаются терминальными бронхиолами. Главные бронхи (бронхи первого порядка) относятся к внелегочным дыхательным путям, при входе в ворота легких они разделяются на долевые (бронхи второго порядка): слева – два, справа – три долевых бронха. Они ветвятся на сегментарные бронхи (третьего порядка), внутрисегментарные (4-5 порядок), внутридольковые (6-15 порядок) и терминальные бронхиолы (16 порядок). Каждая ветвь соответствует определенной структуре легкого (доле, сегменту, дольке).

К генерации бронхов 17-19 порядков относятся респираторные бронхиолы 1, 2 и 3 порядка, к 20-22 порядкам – альвеолярные ходы 1, 2 и 3 порядка, а к 23 порядку – альвеолярные мешочки. Отделы 1-16 порядков относятся к проводниковой зоне, а 17-23 – к промежуточной и респираторной зонам.

По размеру выделяют следующие бронхи:

- крупные (5-10 мм): долевые, сегментарные;
- средние (2-5 мм): внутрисегментарные:
- мелкие (0,5-2 мм): внутридольковые.

Гистологически бронхи разного калибра имеют сходное строение, состоят из 4 слоев: слизистой оболочки, подслизистой основы, фиброзно-хрящевой оболочки и адвентиции. При уменьшении размера бронхов сокращается высота эпителия и толщина некоторых слоев, вплоть до их полного отсутствия (Таблица 1). Если в крупных и средних бронхах высокий однослойный многорядный эпителий, то в мелких он переходит в однорядный кубический.

Таблица 1. Строение бронхов

Ткань / Бронхи	**Слизистая оболочка**	**Подслизистая основа**		**Фиброзно-хрящевая оболочка**	**Адвентиция**
		Мышечная ткань	**Подслизистая основа**		
Главные	Высокий однослойный многорядный столбчатыйреснитчатый эпителий. Большое количество бокаловидных клеток.	В незначительном количестве.	Представлена РВСТ*. Содержит концевые отделы бронхиальных желез. Лимфоидная ткань развита слабо.	Почти замкнутые полукольца гиалиновых хрящей.	РВСТ, связывает бронх со структурами корня легкого.
Крупные	Высокий однослойный многорядный столбчатыйреснитчатый эпителий. Содержит много	Мышечные пучки образуют замкнутые кольца.	Состоит из РВСТ. Лимфоидные фолликулы и скопления лимфоидной	Крупные пластины гиалиновых хрящей.	РВСТ, связана с соединительной тканью легкого.

Ткань / Бронхи	Слизистая оболочка	Подслизистая основа		Фиброзно-хрящевая оболочка	Адвентиция
		Мышечная ткань	Подслизистая основа		
	бокаловидных клеток.		ткани. Содержит много желез.		
Средние	Призматический многорядный реснитчатый эпителий (клетки ниже, чем в главных и крупных). Умеренное количество бокаловидных клеток	Пучки гладких мышц, которые формируют складки слизистой оболочки.	РВСТ. Лимфоидные фолликулы и скопления лимфоидной ткани. Бронхиальных желез немного.	Хрящевая эластическая ткань в виде островков или отсутствует.	Состоит из РВСТ, тонкая.
Мелкие	Низкий, обычно двурядный кубический реснитчатый эпителий.	Толстые пучки мышечной ткани	Тонкая РВСТ	В виде мелких зерен или отсутствует.	Представлена РВСТ.

* РВСТ – рыхлая волокнистая соединительная ткань

С уменьшением просвета в стенке бронхов снижается содержание хрящевых волокон и утолщается мышечной слой. Сокращение толстых пучков гладких мышц в средних и мелких бронхах приводит к формированию эпителиальных складок. При сокращении мышц длина бронха уменьшается, а просвет сужается. При спазме мышц (например, при бронхиальной астме), происходит затруднение выдоха, возникает экспираторная одышка.

Легкие представляют собой парные органы, расположенные в грудной полости, покрытые плеврой. Снизу основанием они прилегают к диафрагме; спереди, сзади и сбоку – грудной клеткой; сверху выступают из грудной полости на 2 см выше ключицы.

Правое и левое легкое отличаются друг от друга, так как:

1. Справа купол диафрагмы находится выше (левое легкое длиннее);

2. К левому легкому прилегает верхушка сердца.

У легких выделяют 4 поверхности: диафрагмальную, реберную, медиастинальную и

междолевую. По диафрагмальной поверхности расположены ворота легкого – место вхождения главного бронха, легочной артерии и нервов. Через ворота выходят легочные вены и лимфатические сосуды.

По поверхности легких проходит глубокая косая щель, которая разделяет орган на верхние и нижние доли. На правом легком имеется косая щель, отделяющая небольшой фрагментов верхней доли – среднюю долю. Таким образом, выделяют доли легкого:

- Справа 3 (верхняя, средняя и нижняя);
- Слева 2 (верхняя и нижняя).

В каждой доле выделяют бронхолегочные сегменты – фрагменты легкого с сегментарным бронхом и артерией. В правом легком их 10, в левом – 9 (Таблица 2).

Таблица 2. Деление легких

Легкое	Доли	Сегменты
Правое легкое	Верхняя доля	Верхушечный
		Задний
		Передний
	Средняя доля	Латеральный
		Медиальный
	Нижняя доля	Верхний
		Медиальный базальный
		Передний базальный
		Латеральный базальный
		Задний базальный
Левое легкое	Верхняя доля	Верхушечно-задний
		Передний
		Верхний язычковый
		Нижний язычковый
	Нижняя доля	Верхний
		Медиальный базальный
		Передний базальный
		Латеральный базальный
		Задний базальный

В структуру легких входят внутрилегочные бронхи и терминальные бронхиолы, альвеолярное дерево, сосуды и нервы, вокруг которых располагается рыхлая волокнистая соединительная ткань.

Респираторный отдел легкого представлен структурно-функциональной единицами – ацинусами. Ацинусы состоят из респираторных бронхиол первого, второго и третьего порядков, альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков. Ацинусы отделены друг от друга прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, 12-18 ацинусов формируют легочную дольку.

Респираторные бронхиолы покрыты однослойным кубическим эпителием, в котором расположены секреторные клетки с микроворсинками (клетки Клара) и реснитчатые клетки. Частично стенка респираторных бронхиол имеет альвеолы, число которых возрастает при движении вглубь. От респираторных бронхиол отходят альвеолярные ходы, которые заканчиваются альвеолярными мешочками – скоплением альвеол. Вокруг альвеол расположено большое количество капилляров, что позволяет эффективно проводить газообмен.

Альвеолы представляют собой «открытые» пузырьки, внутренняя поверхность которых состоит из двух типов клеток – плоских (респираторные альвеолоциты, клетки Iтипа) и больших (секреторные альвеолоциты, клетки IIтипа). До 95% поверхности альвеолы занимают клетки Iтипа. Они вплотную соприкасаются с эндотелиальными клетками капилляров и формируют аэрогематический барьер. В этих клетках содержится большое количество пузырьков, органеллы развиты слабо. Их основная функция – газообмен. На поверхности респираторных альвеолоцитов, контактирующей с воздухом, имеются выросты, что увеличивают площадь взаимодействия клетки с воздухом.

Клетки IIтипа имеют хорошо развитые органеллы и большое количество гранул. Основная их функция – синтез сурфактанта. Сурфактант – это липопротеид, основными функциями которого являются:

1. Препятствует слипанию альвеол при выдохе;
2. Способствует расправлению альвеол на вдохе;
3. Препятствует выделению межтканевой жидкой в просвет легких;
4. Уничтожение бактерий (бактерицидная);
5. Стимуляция альвеолярных макрофагов.

Несмотря на то, что количество секреторных альвеолоцитов не отличается от числа клеток I типа, они занимают не более 5% поверхности альвеолы.

Между соседними альвеолами расположены межальвеолярные перегородки. В одних участках они очень тонкие, что способствует максимально близкому контакту альвеолы и капилляра и повышает эффективность газообмена. В более толстых участках перегородки формируют интерстиций, в котором расположены фибробласты, тучные клетки, макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, коллагеновые и эластические волокна, нервны. Также соседние

альвеолы соединяются с помощью отверстий – межальвеолярные поры (поры Кона).

По поверхности альвеол перемещаются альвеолярные макрофаги. Основная их функция – поглощение пыли, уничтожение микроорганизмов.

Снаружи легкие покрыты серозной оболочкой – плеврой, которая состоит из двух листков – париетального (покрывает грудную клетку) и висцерального (выстилает поверхность легких). Между листками плевры расположена плевральная полость, содержащая в норме от 5 до 15 мл жидкости. Внутренний (висцеральный) листок плотно срастается с легким. Как висцеральный, так и пристеночный (париетальный) листки плевры образованы мезотелием – однослойным плоским эпителием. Между листками плевры располагается жидкость, что позволяет скользить листкам между друг другом при дыхании.

Для выполнения вдоха и выдоха требуется работа дыхательных мышц. Выделяют мышцы, осуществляющие вдох (инспираторные) и выдох (экспираторные). К инспираторным относятся: диафрагма, наружные межреберные и межхрящевые мышцы, а также вспомогательные мышцы (лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, трапециевидные, большие и малые грудные мышцы). К экспираторным – мышцы живота (внутренняя и наружная косые, прямая и поперечная) и внутренние межреберные мышцы.

На вдохе происходит уплощение диафрагмы, увеличивается переднезадний размер грудной клетки, органы брюшной полости смещаются вниз и кпереди. Воздух, проходя через дыхательные пути, очищается от частиц пыли и других примесей, согревается и увлажняется. Во время выдоха происходит сокращение экспираторных мышц. Воздух, насыщенный углекислым газом, выводится в окружающую среду.

Иммунная система нижних дыхательных путей

Одним из основных факторов защиты дыхательных путей от пыли, микроорганизмов, аллергенов, табачного дыма и других раздражителей является слизь (секрет). В состав секрета входят белки (муцины), компоненты комплемента, противомикробные пептиды, секреторный IgA.

Начинается продукция слизи в альвеолоцитах второго типа, при прохождении по дыхательным путям секрет также вырабатывают клетки Клара, бокаловидные клетки эпителия и железы, расположенные в подслизистом слое бронхов. В норме образуется небольшое количество секрета, который заполняет пространство между ресничками, но не заметен для человека. Движение ресничек обеспечивает перемещение слизи из терминальных отделов легких в глотку.

В нижних дыхательных путях иммунной функцией обладают практически все клетки. Клетки реснитчатого эпителия продуцируют слизь, при проникновении микроорганизмов и повреждении вырабатывают сигнальные молекулы, которые привлекают иммунные клетки. Также они синтезируют противомикробные пептиды. Через клетки эндотелия сосудов легких происходит миграция иммунных клеток из кровотока в очаг воспаления. Под эпителием располагаются клетки мезенхимального происхождения, которые в ответ на инфекцию вырабатывают цитокины и хемокины, усиливающие иммунные реакции.

На уровне слизистых оболочек иммунную функцию осуществляет бронх-ассоциированная лимфоидная ткань. В ее состав входят слизистые оболочки трахеи, бронхов, легких и молочных желез.

Иммунную защиту бронхолегочной системы обеспечивают как резидентные клетки, которые постоянно находятся в легких (альвеолярные макрофаги, врожденные лимфоидные клетки, врожденные В-клетки и γδТ-лимфоциты), так и мигрирующие из крови (NK-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты).

Альвеолярные макрофаги одна из самых распространенных популяций лейкоцитов в воздушном пространстве альвеол. На их долю приходится до 95% от всех иммунных клеток. С помощью патоген распознающих рецепторов (ПРР) они связываются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (ПАМП – молекулы, характерные для микроорганизмов, отсутствующие у человека: вирусная ДНК и РНК, муреин клеточной стенки бактерий, хитин клеточной стенки грибов и др.), поглощают их и переваривают. Затем альвеолярные макрофаги мигрируют в интерстиций или ближайшие лимфатические узлы, где представляют антигены Т- и В-лимфоцитам. Также они продуцируют цитокины и хемокины, привлекающие в очаг воспаления нейтрофилы.

Врожденные лимфоидные клетки (ВЛК) не имеют Т-клеточного рецептора. В зависимости от синтезируемых цитокинов выделяют три группы ВЛК:

1. ВЛК-1 продуцируют интерферон-гамма (борьба с вирусами; участвуют в аутоиммунных реакциях);

2. ВЛК-2 вырабатывают ИЛ-5 (борьба с гельминтами; участвуют в аллергических реакциях);

3. ВЛК-3 вырабатывают ИЛ-3 (борьба с бактериями и грибами; участвуют в аутоиммунных реакциях).

Врожденные В-лимфоциты относятся к неспецифическим факторам защиты, т.к. могут распознать только ПАМП и не образуют клеток памяти. Они синтезируют естественные антитела – молекулы иммуноглобулинов, которые вырабатываются без контакта с антигенами и связывают ПАМП микроорганизмов, что позволяет активировать комплемент, облегчать захват патогенов макрофагами.

γδТ-лимфоциты, как и другие Т-лимфоциты, несут на своей поверхности маркер CD3+. Однако для распознавания антигена им не требуется связывание его с молекулами комплекса гистосовместимости (МНС) II типа. Кроме того, они распознают антигены небелковой природы (фосфоантигены, фосфолипидный кардиолипин и др.). γδТ-лимфоциты располагаются в эпителии и оказывают цитотоксическую, иммуномодулирующую функции, участвуют в восстановлении повреждённых вследствие воспалительной реакции тканей. Они участвуют в борьбе с опухолевым клетками, микобактериями и др.

Натуральные киллеры (NK-клетки) не способны специфично распознавать антигены, поэтому относятся к факторам врожденного (неспецифического) иммунитета. Они соединяются с собственными клетками организма, образуя иммунологический синапс, и определяют на поверхности клеток молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС I типа (присутствуют практически на всех ядерных клетках организма человека). При развитии вирусной инфекции или перерождении клеток в опухолевые количество МНС I на мембране клеток снижается, что приводит к активации натуральных киллеров и выбросу внутрь пораженной клетки молекул перфоринов и гранзимов, которые запускают программу клеточной гибели (апоптоз). При нормальном уровне МНС I подавляется активности NK-клеток и выброса гранул не происходит.

Также натуральные киллеры могут распознавать молекулы антител, которые связываются с антигеном. При этом происходит выброс гранулы перфоринов и гранзинов, что вызывает гибель пораженной клетки. Такой механизм борьбы с патогенами получил название антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).

Кроме резидентных альвеолярных макрофагов, при развитии воспалительного процесса из крови в бронхи и легкие мигрируют макрофаги и их предшественники – моноциты. К основным их функциям относится фагоцитоз, представление антигена Т- и В-лимфоцитам и восстановление тканей после повреждения. Макрофаги синтезируют большое количество цитокинов, которые привлекают в очаг воспаления различный популяции лейкоцитов и регулируют интенсивность реакции организма.

Фагоцитоз – это процесс, при котором происходит поглощение и уничтожение патогенов. Клетки, осуществляющие фагоцитоз, называют фагоцитами. В иммунной системе человека к основным фагоцитирующим клеткам относятся, нейтрофилы, моноциты, макрофаги и дендритные клетки.

Фагоцитоз происходит в несколько стадий:

1. Хемотаксис – направленное движение клеток в сторону наибольшей концентрации специальных молекул (хемоаттрактантов). К хемоаттрактантам относятся компоненты системы комплемента, цитокины, иммуноглобулины, ферменты свертывающей системы и др.

2. Адгезия. После достижения объекта фагоцит за счет рецепторов, расположенных на мембране, связывается с антигеном. Для облегчения связывания организм вырабатывает специальные молекулы – опсонины, которые могут покрывать патоген, что облегчает его связывание с фагоцитом.

3. Образование фагосомы. Фагоцит окружает своей мембраной антиген и поглощает его внутрь себя. Патоген, окруженный мембраной фагоцита, называется фагосомой.

4. Образование фаголизосомы и киллинг. Внутри клетки с фагосомой соединяются лизосомы, содержимое которых выбрасывает внутрь и происходит гибель патогена.

5. Экзоцитоз продуктов распада в окружающую среду.

Основной функцией нейтрофилов является фагоцитоз внеклеточных (бактериальных) патогенов. В зависимости от степени зрелости выделяют три группы нейтрофилов: юные, палочкоядерные и сегментоядерные. В крови в наибольшем количестве содержатся зрелые сегментоядерные формы. Однако при развитии бактериальной инфекции из костного мозга выбрасывается большое количество юных и палочкоядерных нейтрофилов. Увеличение их количества в крови, наблюдаемое при выполнении общего анализа крови, называется сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Дендритные клетки (ДК) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Их отростки располагаются в просвете дыхательные путей и способны захватывать патогены. После поглощение антигена ДК мигрируют в ближайший лимфатический узел, где представляют антиген Т-лимфоцитам.

Лимфоциты относятся к адаптивной иммунной системе, т.к. могут специфично распознавать антигены. Популяция лимфоцитов достигает 500 млрд клеток, что позволяет «узнавать» огромное количество антигенов. При этом часть активированных лимфоцитов переходит в особую популяцию – клетки памяти. Иммунная память обеспечивает более быструю и эффективную активацию иммунитета при повторном контакте с патогеном.

При изучении клеток иммунной системы было обнаружено, что фенотипически одинаковые клетки выполняют разные функции. При дальнейшем изучении было установлено, что на поверхности и внутри клеток располагаются разные молекулы, от которых зависит функционал клетки. Эти молекулы получили название кластеры дифференцировки (CD). Каждой молекуле присваивается порядковый номер (CD1, CD2, CD3 и т.д.). Если клетка имеет данную молекулу, то она обозначает знаком +. Так, все лейкоциты имеют маркер CD45+, Т-лимфоциты обозначаются CD3+, а В-лимфоциты CD19+, CD20+.

В-лимфоциты образуются в костном мозге, где проходят созревание и попадают в кровь. После распознавания антигена они превращаются в плазматические клетки, основной функцией которых является выработка антител (иммуноглобулинов).

Функции антител:

1. Связывание (опсонизация) патогена, что облегчает захват антигенов фагоцитами, а также обеспечивает АЗКЦ;

2. Нейтрализация токсинов;

3. Активация системы комплемента.

Выделяют 5 классов антител: IgD, IgM, IgG, IgA и IgE.

Иммуноглобулины класса D входят в состав В-клеточного рецептора и участвуют в распознавании антигена. В растворимом виде в плазме крови не определяется.

Иммуноглобулины Мявляются антителами первичного иммунного ответа. При развитии иммунных реакций они первыми связывают патоген. Однако, полноценный синтез антител начинается через несколько суток с момента развития инфекционного процесса, когда в организме уже накоплено большое количество антигена. Одна молекула иммуноглобулина имеет два активных центра, то есть может связать только два антигена. Растворимая форма IgM представляет собой пентамер – 5 объединенных молекул IgM (10 активных центров), что позволяет связывать бОльшее число антигенов. Обнаружение в кровиIgM происходит на 5-7 день болезнии демонстрирует острый или обострение хронического инфекционного процесса.

Синтез IgG начинается на более поздних этапах заболевания. Они представляют собой мономер, который более специфично, чем IgM, связывает антиген, а также проникает

через плаценту от матери к ребенку. IgGобнаруживаются при перенесенной и хронических инфекциях.

IgA – основной иммуноглобулин слизистых оболочек. В крови он располагается в виде мономера, а на поверхности эпителия – димер.

IgE участвует в борьбе с гельминтами и развитии аллергических реакций.

Т-лимфоциты образуются в костном мозге, дифференцировку проходят в тимусе, где они проходят положительную и отрицательную селекцию. Если Т-лимфоцит активируется при взаимодействии с молекулами организма и наоборот недостаточнореагирует на патогены, то он уничтожается. Такое обучение позволяет предотвращать излишней реакции организма на собственные белки (индукция толерантности).

В зависимости от выполняемых функций выделяют две группы Т-лимфоцитов:

- цитотоксические (CD3+CD8+);

- Т-хелперы (CD3+CD4+).

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) борются с внутриклеточными патогенами. В норме клетки выставляют фрагменты собственных белков в комплексе с белками MHCIтипа. Если ЦТЛ не может распознать этот комплекс, то клетка сохраняется. При поражении клеток вирусом (или некоторыми бактериями) или перерождении в опухолевую происходит синтез измененных белков, которые выставляются на поверхности клеток. При распознавании Т-клеточным рецептором такого комплекса происходит активация ЦТЛ, выброс перфоринов и гранзимов, которые запускают апоптоз.

Т-хелперы также не могут самостоятельно распознавать антигены. Предварительно их захватывают антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки или В-лимфоциты), поглощают, разделяют антиген на фрагменты, связывают с белками MHCIIтипа и выставляют на своей мембране. Только после предварительной обработки антиген может быть распознан Т-хелперами.

Т-хелперы являются дирижёрами имммунной системы. Они вырабатывают цитокины, которые активируют или подавляют иммунные реакции.

В зависимости от выполняемых функций выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов:

- Th0 – наивные (не контактировавшие с антигеном);

- Th 1 – синтезируют интерферон-гамма и ИЛ-2, которые привлекают в очаг воспаления макрофагов и ЦТЛ (борьба с внутриклеточными патогенами);

- Th 2 – защищают от внеклеточных патогенов: бактерий, грибков, гельминтов (синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13);

- Т-регуляторы – несут на поверхности маркер CD25, подавляют активность

иммунной системы, за счет синтеза трансформирующего фактора роста бета (ТГФ-β) и ИЛ-10.

Помимо клеточных факторов, выделяют растворенные в биологических жидкостях (крови, лимфе, межтканевой жидкости) вещества, которые оказывают иммунную функцию (гуморальный иммунный ответ). К ним относятся различные цитокины (интерлейкины, хемокины, фактор некроза опухоли, интерфероны, ТГФ-β и др.), комплемент, С-реактивный белок, маннозосвязывающий лектин, а также характерные только для легких белки сурфактанта (SP-A и SP-D).

Цитокины – это молекулы иммунной системы, с помощью которых клетки «общаются» друг с другом. Выделяют цитокины, которые стимулируют воспаление (провоспалительные) и подавляющие иммунные реакции (противовоспалительные). Характеристика некоторых цитокинов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Классификация цитокинов

Цитокин	Характер воздействия	Оказываемые эффекты
Интерлейкин-1	Провоспалительный	Лихорадка, активация воспаления, свертывающие системы, синтез провоспалительных белков в печени
Интерлейкин-6	Провоспалительный	Трансформация В-клеток в плазматические клетки, синтез провоспалительных белков в печени
Интерлейкин-10	Противовоспалительный	Подавление продукции цитокинов и экспрессии на поверхности MHCII типа макрофагами и дендритными клетками
Хемокины	Провоспалительный	Хемотаксис фагоцитов
Фактор некроза опухоли	Провоспалительный	Лихорадка (воздействие на гипоталамус), активация нейтрофилов, запускает апоптоз, усиление свёртывания крови
Интерферон-α, Интерферон-β	Провоспалительный	Активация NK-клеток, противовирусной защиты, увеличение MHCIтипа
Интерферон-γ	Провоспалительный	Активация макрофагов, стимуляция антительного ответа
Трансоформирующий фактор роста β	Противовоспалительный	Подавление воспаления, активация Т-регуляторов

Маннозосвязывающий лектин, белки сурфактанта и С-реактивный белок могут связывать патогены, что облегчает их поглощение фагоцитами. Кроме того, они могут нейтрализовывать микроорганизмы.

Система комплемента – это комплекс из более 20 белков плазмы крови, которые каскадно активируют друг друга, что приводит к уничтожению микроорганизмов и усилении воспалительной реакции. Выделяют 3 пути активации комплемента:

1. Классический (комплексом антиген-антитело);

2. Альтернативный (спонтанный распад компонента С3);

3. Лектиновый (при взаимодействии с маннозосвязывающимлектином).

Система комплемента выполняет следующие функции:

1. Усиление фагоцитоза (компоненты С3а и С5а являются хемоаттрактантами);

2. Опсонизация (активированные компоненты комплемента покрывают бактериальную клетку и облегчают поглощение микроорганизмов фагоцитами);

3. Активация системы комплемента обеспечивает формирование мембраноатакующего комплекса (МАК), который встраивается в мембрану бактериальной клетки, нарушает осмотические равновесие, что приводит к их гибели.

Таким образом, крупные частицы, содержащие вирусы и бактерии оседают на слизистой верхних дыхательных путей, частицы менее 1 мкм могут проникать в легкие. На поверхности эпителия они взаимодействуют со слизью, IgA, альвеолярными макрофагами, отростками дендритных клеток. Если микроорганизму удается проникнуть вглубь ткани, происходит разрушение клеток организма, усиливается воспаление. Вырабатывается большое число хемокинов, цитокинов, возникает сосудистая реакция, что приводит к миграции в легкие лейкоцитов, компонентов комплемента из сосудистого русла. Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты поглощают патогены и представляют их антигены Т-хелперам, которые путем выработки цитокинов направляют воспалительную реакцию. В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки и синтезируют специфические антитела. Весь этот комплекс иммунных реакций обеспечивает уничтожение патогена и восстановление поврежденных тканей.

Микробиота нижних дыхательных путей

Микробиота (ранее – микрофлора) – популяции микроорганизмов, которые находятся в организме человека и на поверхности кожи, и в обычных условиях не вызывают заболеваний. К ним относятся различные простейшие, археи, бактерии, вирусы.

Микробиоту разделяют на три группы:

1. Постоянная (резидентная) – непатогенные микроорганизмы, имеет постоянный состав, выполняют основные функции;

2. Добавочная (сопутствующая) – условно-патогенные микроорганизмы, находятся в равновесии с организмом человека, при неблагоприятных условиях могут вызывать заболевания;

3. Временная (транзиторная) – временно пребывают в организме и активно не делятся, могут попадать, например, при употреблении контаминированных продуктов. Их длительное обнаружение связано с нарушением со стороны иммунной системы или активным попаданием из окружающей среды.

По классификации бактерий выделяют 32 типа бактерий, из которых 7 имеют значение для человека (Таблица 4).

Таблица 4. Классификация бактерий

Тип бактерий	Представители
Актинобактерии (*Actinobacteria*)	Коринебактерии (*Corynebacterium*), нокардии (*Nocardia*), актиномицеты (*Actinomyces*), микрококки (*Micrococcus*), бифидобактерии (*Bifidobacterium*)
Бактериоды (*Bacteroidetes*)	Порфиромонады (*Porphyromonas*), превотеллы (*Prevotella*), сфингобактерии (*Sphingobacterium*), флавобактерии (*Flavobacterium*)
Фирмикуты (*Firmicutes*)	Бациллы (*Bacillus*), листерии (*Listeria*), стафилококки (*Staphylococcus*), лактобактерии (*Lactobacillus*), энтерококки (*Enterococcus*), стрептококки(*Streptococcus*), клостридии (*Clostridium*), пептококки (*Peptococcus*)
Фузобактерии (*Fusobacteria*)	Фузобактерии (*Fusobacterium*), лептотрихии (*Leptotrichia*)
Протеобактерии (*Proteobacteria*) (реклассифицирован в *Pseudomonadota* с 2021 года)	Альфа-бактерии: риккетсии (*Rickettsia*), сфингомонады (*Sphingomonas*) Бета-бактерии: буркхольдерии (*Burkholderia*),

Тип бактерий	Представители
	нейссерии (*Neisseria*), бордетеллы (*Bordetella*) Гамма-бактерии: энтеробактерии (*Enterobacterales*), псевдомонады (*Pseudomonas*), вибрионы (*Vibrio*), франциселлы (*Francisella*), легионеллы (*Legionella*), иерсинии (*Yersinia*), гемофилы(*Haemophilus*) Эпсилон-бактерии: кампилобактеры (*Campylobacter*), хеликобактеры (*Helicobacter*)
Спирохеты (*Spirochaetae*)	Боррелии (*Borrelia*), трепонемы (*Treponema*), лептоспиры(*Leptospira*)
Тенерикуты (*Tenericutes*)	Микоплазмы (*Mycoplasma*)

Представители нормальной микробиоты в дыхательных путях выполняют множество важных функций:

1. Колонизационная резистентность – защита слизистых оболочек от проникновения других микроорганизмов.

2. Синтез антибактериальных веществ.

3. Стимуляция иммунной системы собственными продуктами.

4. Детоксикация.

5. Выработка ферментов.

6. Повышение устойчивости клеток к канцерогенам и мутагенам.

Разработка новых методов обнаружения микроорганизмов позволило расширить наше представление о составе микрофлоры и ее роли в развитии заболеваний. К таким методам относятся полимеразная цепная реакция (ПЦР), матрично-активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная (MALDI-ToF) масс-спектрометрия и секвенирование нуклеиновых кислот.

Состав нормальной микробиоты зависит от множества факторов: возраста, питания, условий окружающей среды и т.д. В дыхательных путях при движении воздуха из полости носа в легкие возрастает температура окружающей среды, pHи влажность. Стоит отметить, что плотность микроорганизмов увеличивается при движении из полости носа, достигая максимума в ротоглотки. Далее плотность микробиома снижается, но микроорганизмы присутствуют во всех участках дыхательных путей.

Отмечена схожесть состава микробиоты верхних и нижних дыхательных путей. Это связано с тем, что путем микроаспирации микроорганизмы проникают в нижние дыхательные пути с частицами слюны.

В легких наиболее распространены представители *Proteobacteria* (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp.), *Bacteriodetes* (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp.) и *Firmicutes* (*Veillonella* spp., *Streptococcus* spp.), а также грибы родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium* и *Penicillium*.

Изменения состава микробиоты связывают с развитием заболеваний дыхательной системы: бронхиальной астмы, внебольничной пневмонии. Также отмечено, что при возникновении длительных патологических процессов в легких происходит изменение структуры микробиоты (например, при муковисцидозе, хронической обструктивной болезни легких).

Список использованной литературы

1. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. mBio 8:10.1128/mbio.02287-16. DOI: 10.1128/mbio.02287-16.

2. Greene C.M. and Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung. J InnateImmun. 2020. 12(1): 1-3. DOI: 10.1159/000504621.

3. HuffnagleG.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. Mucosal Immunol. 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108

4. McDonald D.R., Levy O. Innate Immunity. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6thEdn. Elsevier Ltd. 2023: 39-53.

5. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*. 2022;55(5):749-780. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.04.013

6. Mueller S.N., Rouse B.T. Host Defenses to Viruses. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd.; 2023: 320-330.

7. Schroeder Jr. H.W., Gapin L., Torres R.M. Antigen Receptor Genes, Gene Products, and Co-Receptors. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6thEdn. Elsevier Ltd. 2023: 55-75.

8. Segal L.N., AlekseyenkoA.V., Clemente J.C. et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013; 1 (1): 19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.

9. Sommariva M., Le Noci V., Bianchi F. et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020; 77 (14): 2739–2749. DOI: 10.1007/s00018-020-03452-8

10. Zhang H., He F., Li P. et al. The Role of Innate Immunity in Pulmonary Infections. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6646071. doi: 10.1155/2021/6646071.

11. Аббас А.К., Лихтман Э. Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Учебник; пер. с англ. под ред. Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. doi: 10.33029/ 9704-6677-3-BIM-2022-1-408.

12. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова Е.Н. и др. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье (часть 1). *Лечащий врач*. 2019; (5): 12-15.

13. Афанасьев Ю.И., Алешин Б.В., Барсуков Н.П. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 7-е изд.,перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 832 с.

14. Беляев В.С., ЧервинецВ.М., ЧервинецЮ.В. Ось кишечник–легкие. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 663–669. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3053

15. БиличГ.Л., КрыжановскийВ.А. Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 2. Внутренние органы: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 824 с.

16. Буслаев В.Ю., МацковаЛ.В., Минина В.И., Дружинин В.Г. Анализ микробиоты лёгких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). *Журнал Сибирского федерального университета*. *Биология*. 2022. 15(3): 396–421. DOI: 10.17516/1997-1389-0395

17. Быков В.Л., ЮшканцеваС.И. Гистология, цитология и эмбриология. Атлас: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 296 с.

18. ГайворонскийИ.В., НичипорукГ.И., ГайворонскийА.И. Анатомия человека. Том 1: учебник: в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 720 с.

19. Золотов М.О., ЖестковА.В., ЛяминА.В., Федотов В.Д. Микрофлора легких: норма, патологии, влияние вакцинации.*Пульмонология*. 2023; 33 (6): 792–797. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4144

20. Иммунология по Ярилину : учебник / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. 2-е изд., испр. и доп. - Москва :ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 808 с.

21. Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

22. Микробиота. Монграфия под ред. Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой. Моска, 2019. 256 с. Доступно по ссылке http://gastro-rsmu.ru/wp-content/uploads/2017/06/mikrobiota.pdf

23. НижегородоваД.Б., ЗафранскаяМ.М. γδТ-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология*. 2009;11(2-3):115-130. DOI: 1563-0625-2009-2-3-115-130

24. Образовательный портал «Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей»Источник: https://clinimm.ru

25. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека: учебник. 13-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 896 с.

26. Респираторная медицина: руководство: в 4 т. Под ред. А. Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: ПульмоМедиа, 2024. Т. 1. 668 с.

27. Стома И. О. Микробиом дыхательных путей: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 104 с.DOI: 10.33029/9704-7692-5-MIC-2023-1-104.

28. ТыщукЕ.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. *Медицинская иммунология*. 2021;23(6):1207-1228. DOI:10.15789/1563-0625-NKC-2330

29. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А. и др. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. *Вестник РАМН*. 2014; (3-4): 71-76.

30. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 520 с.

31. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., ЛуссЛ.В., БабахинА.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017; 61(3): 8-24.

32. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; (2): 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01.

ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Staphylococcus aureus

Общие сведения

Представители вида – грамположительные неподвижныефакультативные анаэробы, имеющие клетки размером около 1,5 мкм, обладающие шаровидной формой, не образующие спор и при делении образующие скопления, по виду напоминающие гроздья винограда. В контексте инфекций нижних дыхательных путей *S. aureus* наиболееизвестен как возбудитель внутрибольничной и внебольничной пневмоний (ВП).

Являются галофилами, в связи с чем хорошо растут на питательгых средах с высоким содержанием хлорида натрия. При росте на простом мясопептонном или желточно-солевом агаре образуют мутные круглые ровные колонии кремового, желтого или оранжевого цвета. Цвет колоний обусловлен наличием липохромного пигмента. При росте на кровяном агаре дают гемолиз.

Каталазоположительны и оксидазонегативны, ферментируют большинство углеводов до кислоты и газа. На средах с аргинином образуют аммиак, также восстанавливают нитраты, обладают некоторой желатиназной активностью.

Обладают сложной антигенной структурой. Видоспецифическими антигенами являются тейхоевые кислоты клеточной стенки, типоспецифическими – полисахариды капсулы и поверхностный белок А.

Эпидемиология

Микроорганизм обнаруживается в среднем у 30% населения, преимущественнокак комменсал носовой полости, а также ротоглотки, кожи и ЖКТ. Помимо пневмоний, *S. aureus* может вызывать у людей широкий спектр и других заболеваний, напримеринфекции кожи и мягких тканей.

S. aureus является одним изглавныхэтиологических агентовнозокомиальных пневмоний. Среди причин ВП доля золотистого стафилококка составляет около 5% в разных странах, однако в последнее время имеет тенденцию к увеличению в связи с распространением метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Стоит отметить, что несмотря на небольшую частоту возникновения, стафилококковые ВП отличаются относительно высоким уровнем смертности, который варьирует от 20 до 44,5% в зависимости от возраста. При этом, с развитием ВП данный возбудитель чаще всего ассоциируется у пожилых лиц, потребителейинъекционных наркотиков, а также на фоне перенесенного гриппа.

Относительно устойчивы к высокой температуре и высушиванию, в связи с чем могут длительное время сохраняться в окружающей среде (например, в течение месяца в

высохших частицах мокроты). В связи с устойчивостью к высокому осмотическому давлению огромное эпидемиологическое значение имеет способность стафилококков сохраняться в консервированной и кондитерской продукции.

Патогенез

Считается, что предшествующая колонизация полости носа *S. aureus* является основным путём проникновения в лёгкие. Однако механизмы, участвующие в переходе из верхних дыхательных путей в нижние, пока что остаются для научного сообщества неясными. Превалирующим является мнение, согласно которому стафилококки попадают в нижний респираторный тракт посредством вдыхания аэрозоля, содержащего микроорганизмы. Вероятно, определенное значение могут иметь аспирация секрета ротоглотки, гематогенное распространение из внелегочных очагов инфекции, местное распространение из соседних пораженных органов и инфицирование при ранениях грудной клетки.

Во время адгезии *S. aureus* к тканям организма хозяина первостепенное значение имеют такие факторы патогенности, как **clumping-фактор B (ClfB)** (способный индуцировать агрегацию тромбоцитов), **тейхоевая кислота** клеточной стенки (играет наиболее важную роль в адгезии к эпителиоцитам), **поверхностный фактор железа A (IsdA)**, **фибронектин-связывающий фактор (FnBP)**, **эластин-связывающий фактор (Ebp)**. Определенное значение в адгезии имеет и **капсула** микроорганизма, которая состоит из большого числа капсульных полисахаридов (преимущественно 5 и 8 типов) и к тому же предотвращает его фагоцитоз иммунными клеткам. *S. aureus* может обладать так называемым **белком A**, который функционально схож с капсулой возбудителя.

Низкая обеспеченность нижних дыхательных путей питательными веществами побуждает возбудителя к определенным метаболическим перестройкам, в том числе к активации механизмов захвата и депонирования железа: продукцию **сидерофоров** и поглощение гема **системой Isd** или **системой транспорта гема (Hts)**.

Важными механизмами адаптации *S. aureus* к среде в лёгких являются их агрегация и образование биоплёнки, при чем данные процессы происходят в довольно короткий период времени (через 1 месяц после колонизации). Ключевое значение играют белок PhnD, способствующий образованию биоплёнки и стабилизирующий агрегацию, а также поли-N-ацетилглюкозамин (PNAG)– полисахарид клеточной стенки.Биоплёнка повышает устойчивость к фагоцитозу и антимикробным веществам, а также способствует размножению *S. aureus*, что приводит к увеличению плотности бактерий и переключению их регуляторной активности.

Для проникновения в ткани организма-хозяина через слизь респираторного тракта, *S.*

aureus воздействует на её основной компонент, муцин, с помощью сериновой протеазы SplA, которая расщепляет муцин-16 из клеточной линии лёгких человека. Принципиальную роль для инвазии также играет Hla – порообразующий токсин, который нацелен на динтегрин и металлопротеиназный доменсодержащий белок 10 (ADAM10), который экспрессируется на поверхности дыхательного эпителия.

Также инвазии способствуют такие типичные факторы патогенности как **гиалуронидаза**, разрушающая основное вещество соединительной ткани, липаза и **лецитиназа**, разрушающие клеточные мембраны. Уклонение стафилококка от иммунного ответа, помимо упомянутых выше капсулы и белка А, обеспечивают **коагулаза**, **каталаза** и **протеазы**, способные разрушать компоненты системы комплемента (С3-, С5-компоненты).

Наиболее важное значение в развитии инфекционного процесса имеют экстрацеллюлярные белки (токсины) *S. aureus*: **гемолизины**, **токсин синдрома токсического шока**, пиротоксины и в особенности лейкоцидин, продукциякоторого обуславливает наиболее тяжелые стафилококковые инфекции.

В норме организм человека обладает довольно выраженной резистентностью к *S. aureus*, причем в основном это связано с механизмами неспецифической резистентности. Преимущественно патогены элиминируются с помощью фагоцитоза, такими клетками как нейтрофилы и макрофаги. В контексте нижнего респираторного тракта значительную роль в защите от стафилококковой инвазии играют мерцательный эпителий и слизь дыхательных путей. В то же время специфический клеточно-гуморальный иммунный ответ ненапряженный, что приводит к частым рецидивам инфекций.

Клиническая картина

Помимо типичных проявлений пневмонии, таких как одышка, кашель с мокротой, интоксикация и высокая температура, стафилококковые инфекционные процессы также часто характеризуются внезапным началом и быстрым прогрессированием, тенденцией к прогрессирующему некрозу и абсцедированию. Также повышена вероятность возникновения других осложнений (пневмоторакс, эмпиема плевры). Особенно неблагоприятны инфекции, вызванные MRSA, продуцирующими лейкоцидин Пантона-Валентайна, которые ассоциированы с высокой летальностью.

Диагностика

В качестве материала могут быть использованы мокрота, промывные бронхиальные воды, выпот из плевральной полости.

При микроскопии возможно выявление грамположительных микроорганизмов характерной морфологии.

При микробиологическом исследовании материала рационально использование

питательных сред, позволяющих выявить присущие *S. aureus* морфологические и патогенетические особенности (цвет колоний, лецитиназная и гемолитическая активность): желточно-солевой, молочно-солевой и кровяной агар.

При биохимическом исследовании выделенных чистых культур значение имеют тест на плазмокоагулазу и каталазу, ферментацию глюкозы и маннита.

Лечение

До получения результатов исследования на чувствительность к антибиотикам в качестве эмпирической терапии рационально использовать ингибитор-защищенные полусинтетические пенициллины (например, амоксиклав). При наличии осложнений стафилококковой пневмонии (хронический абсцесс, эмпиема плевры) показано хирургическое вмешательство с целью санации очагов.

Профилактика

К основным мерам неспецифической профилактики относят различные способы предотвращения распространения внутрибольничных инфекций, в частности выявление медработников с гнойно-воспалительными заболеваниями, разделение потоков «чистых» и «гнойных» больных, соблюдение основных принципов асептики и антисептики (в особенности при использовании внутривенных катетерных устройств), соблюдение правил дезинфекции и стерилизации медицинского инструментария.

Также существуют способы специфической профилактики, в частности вакцинация стафилококковым анатоксином и применения специфического иммуноглобулина.

Список использованной литературы

1) Cone S, Mistretta V, Lambert N, Huwart A. Pneumonie communautaire à staphylocoque doré [Community-acquired Staphylococcus aureus pneumonia]. *Rev Med Liege*. 2021;76(7-8):595-597.

2) He H, Wunderink RG. Staphylococcus aureus Pneumonia in the Community. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(4):470-479. doi:10.1055/s-0040-1709992

3) Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook TT. The Clinical Utility of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):1-7. doi:10.1093/cid/ciy024

4) Pickens CI, Wunderink RG. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(2):304-309. doi:10.1055/s-0041-1740583

5) Rosenstein R, Torres Salazar BO, Sauer C, Heilbronner S, Krismer B, Peschel A.

The Staphylococcus aureus-antagonizing human nasal commensal Staphylococcus lugdunensis depends on siderophore piracy. *Microbiome*. 2024;12(1):213. Published 2024 Oct 22. doi:10.1186/s40168-024-01913-x

6) Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):300-309. doi:10.1093/cid/ciw300

7) Vlaeminck J, Raafat D, Surmann K, et al. Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Toxins (Basel)*. 2020;12(11):721. Published 2020 Nov 18. doi:10.3390/toxins12110721

8) Грубер И.М., Егорова Н.Б., Асташкина Е.А.Факторы патогенности Staphylococcus aureus – их роль в инфекционном процессе и в формировании поствакцинального иммунитета. Вакцинопрофилактика.

9) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп.М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

10) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

11) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте описание характерных свойств золотистого стафилококка.
2. Какие факторы патогенности имеет *S. aureus*и какова их роль в патогенезе стафилококковой инфекции?
3. Какие экзотоксины образует *S. aureus*? В чём заключается их механизм действия?
4. Какое значение имеет образование биоплёнки в организме человека?
5. Какова особенности неспецифического и специфического иммунного ответа при внедрении *S. aureus*?
6. Перечислите основные методы диагностики заболеваний, вызванных *S. aureus.*
7. Какие питательные среды являются элективными для *S. aureus*?
8. Какую особенность необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии, направленной против *S. aureus*?

Тестовые задания

1. Выберите варианты ответов, соответствующие морфологической характеристике *S. aureus*:

А) грамположительные

Б) подвижные

В) грамотрицательные

Г) неподвижные

Д) имеют палочковидную форму

Е) имеют шаровидную форму

Ж) при микроскопии располагаются в виде цепочек

З) при микроскопии располагаются в виде скоплений, напоминающих гроздья винограда

2. Питательными средами для культивирования *S. aureus* являются:

А) простой мясопептонный агар

Б) кровяной агар

В) желточно-солевой агар

Г) среда Плоскирева

Д) среда Эндо

Е) теллуритовыйагар

3. К факторам патогенности стафилококков относится всё, кроме:

А) clumping-фактора В

Б) лецитиназы

В) гемолизина

Г) шига-токсина

Д) системысидерофоров

Е) тейхоевых кислот клеточной стенки

Ж) гиалуронидазы

4. Заболевания, вызываемые *S. aureus*:

А) остеомиелит

Б) мастит

В) пневмония

Г) гнойные инфекции кожи и мягких тканей

Д) все вышеперечисленное

5. Неблагоприятное течение инфекций, вызванных метициллинрезистентными стафилококками (MRSA), обусловлено:

А) устойчивостью ко всем b-лактамным антибиотикам

Б) устойчивостью только к пенициллинам

В) синтезом дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ-2а)

Г) устойчивостью к аминогликозидам, макролидам и др. антибиотикам

6. Механизм действия гиалуронидазы:

А) разрушает мембрану клетки-мишени

Б) разрушает компоненты системы комплемента

В) разрушает основное вещество соединительной ткани

Г) вызывает гемолиз эритроцитов

7. Основным резервуаром *S. aureus* в организме является:

А) волосистая часть головы

Б) носовая полость

В) слизистая оболочка ротовой полости

Г) кожный покров

8. Основным методом микробиологической диагностики стафилококковых инфекций является:

А) серологический

Б) аллергологический

В) биологический

Г) бактериологический

Д) микроскопический

9. К методам специфической профилактики стафилококковых инфекций относятся:

А) стафилококковый анатоксин

Б) антистафилококковый иммуноглобулин

В) аутовакцина

Г) антибактериальные препараты

10. Для *S. aureus* характерно наличие следующего антигена:

А) К-антиген

Б) О-антиген

В) Н-антиген

Г) Белок А

Д) Vi-антиген

11. По типу дыхания стафилококки являются:

А) облигатными анаэробами

Б) факультативными анаэробами

В) микроаэрофилами

Г) облигатные аэробами

Задачи

1. В родильном доме стали часто регистрироваться случаи пиодермии у новорожденных. Предположите, какие причины могут вызвать развитие пиодермии у новорожденных. Кто может являться источником инфекции? Какие материалы могут подлежать исследованию с целью диагностики возбудителя? Какие профилактические мероприятия необходимо провести в установленном очаге инфекции?

2. На прием к дерматологу обратился подросток 15 лет с жалобами на частые появления фурункулов на лице, шее, плечах в течение последних 7 месяцев. Пациент самостоятельно пользовался витаминотерапией, местным лечением антибактериальными мазями, содержащими в своем составе эритромицин, тетрациклин, хлорамфеникол, без эффекта. В бактериологической лаборатории в мазке из гноя вскрывшегося фурункула выявлены грамположительные кокки, располагающиеся в виде скоплений по типу «виноградные гроздья». Какой микроорганизм, выявленный при микроскопии, является причиной фурункулеза? Какой метод диагностики вы можете использовать для выделения и идентификации культуры возбудителя? Какие лекарственные препараты являются эффективными в данной клинической ситуации?

3. У группы рабочих в июне было зарегистрировано пищевое отравление. При эпидемиологическом расследовании выяснено, что все рабочие обедали в буфете предприятия, на десерт все ели пирожные с кремом. Первые симптомы отравления в виде тошноты, рвоты наступили через 1 час после обеда. Что могло стать причиной пищевого

отравления? Какой материал необходимо взять на исследование? Как провести исследование и установить причину отравления? Какие профилактические мероприятия необходимо проводить для предотвращения подобных пищевых отравлений?

Streptococcus pneumoniae

Общие сведения

Наиболее известен как самый распространенный возбудитель типичной внебольничной (крупозной, лобарной) пневмонии, а также бронхитов. В аспекте других поражений, может также вызывать отиты, менингит и сепсис.

Грамположительные, неспорообразующие, неподвижные, факультативно анаэробныемикроорганизмы. Клетки размером 0,5х1,25 мкм, в клеточной стенке содержат холин-связывающие белки и рибитол-тейхоевые кислоты. Продуцируют полисахаридную капсулу. Обычно имеют характерную для стрептококков организацию колоний в виде цепочек, однако очень часто при выделении из клинического материала растут в виде диплококков ланцетовидной формы. Отличительная черта при парном расположении – отсутствие соприкосновения клеток вследствие образования капсулы.

Как и большинство стрептококков, требовательны к условиям культивирования и растут только на средах с добавлением крови или специальных добавок. Капнофилы лучше растут при 5% содержании CO_2 в атмосфере. Колонии микроорганизма как правило мелкие, серого или белого цвета. По сравнению со всеми остальными представителями своего рода, *S. pneumoniae* часто имеет морфологию колоний, которая помогает отличить его изоляты от других стрептококков. Например, благодаря образованию капсульных полисахаридов, колонии могут быть блестящими и влажными, а в отдельных случаях даже крупными и слизистыми, что часто характерно для серотипа 3. Еще одной характерной особенностью колоний *S. pneumoniae* является их центральное углубление, которое возникает из-за специфическогопневмококкового аутолизина (мурамиламидаза). Другие альфа-гемолитические стрептококки лишены этого признака и имеют куполообразный вид колоний. Тем не менее, около 20% штаммов *S. pneumoniae* имеют морфотип, неотличимый от такового у других стрептококков. Образуют зону альфа-гемолиза (позеленение), при этом при росте в анаэробных условиях иногда могут образовывать и бета-гемолиз, что связано с продукцией пневмолизина и его разрушающим действием на эритроциты.

Каталазо- и оксидазоотрицательны. Метаболизируют большинство углеводов до кислот, обладают широкой протеазной активностью.

Видоспецифическими антигенами являются тейхоевые кислоты, капсульные полисахариды, поверхностные холин-связывающие белки CbpA и PspA. В клиническом аспекте наиболее важно выделение серотипов возбудителя на основе различий в строении капсульных полисахаридов. Всего выделяют около 90 типов *S. pneumoniae*.

Эпидемиология

Пневмококк в норме частоколонизирует носоглоткуи ротоглотку человека. Причем его представительство в носовой полости и ротовой полости сильно варьирует по всему миру, и наиболее характерно для детского населения. Частота носительства *S. pneumoniae* у детей и взрослых значительно различается. Обычно сообщается, что у детей частота выявления данного возбудителя составляет от 30 до 70% в зависимости от метода сбора материала, в то времякак среди здоровых взрослых часто бывает ниже 5%. Причем значительно более высокие показатели колонизации средивзрослых пациентов характерны для индивидуумов, проживающих в семьях с детьми дошкольного возраста, что свидетельствуюто возникновении бытовой передачи инфекции между родителямии их детьми.

Передача возбудителяосуществляется в основном воздушно-капельным путём, в более редких случаях – контактным. Мало устойчив во внешней среде: чувствителен к нагреванию и воздействию наиболее распространенных дезинфектантов.

Патогенез

Так же, как и в случае с золотистым стафилококком, необходимым условием для развития заболевания считается колонизация. Соответственно, важным этапом в патогенезе являетсяспособность *S. pneumoniae* прикрепляться к эпителиальным клеткам слизистой оболочки носоглотки. Затем аспирационным путем возбудитель способен проникать в нижние дыхательные пути.

Факторы пневмококка, участвующие в адгезии к клеткамхозяина — это поверхностные белки **PspA** и **CbpA**.PspA также препятствует опсонизации пневмококков, подавляя присоединениекомплемента C3, и ингибирует лактоферрин. **Капсула** предотвращает фагоцитоз, маскируя пневмококковые поверхностные антигены от C3 и снижает попадание пневмококков в нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Следующим общим этапом пневмококкового патогенеза является внедрение бактерий в лёгкие. Способ этого внедрения зависит от восприимчивости организма, регуляции экспрессии бактериальных генов и возможности взаимодействия между *S. pneumoniae* и компонентами организма. В случае пневмококковой пневмонии определенную роль играет **нейраминидаза**, необходимая для расщепления сиаловой кислоты гликопротеиновых рецепторов клеток организма, что способствует прикреплению *S. pneumoniae* к эпителиоцитам дыхательных путей. В распространении возбудителя роль также играют **гиалуронидаза** и различные **протеазы** (в том числе протеаза, разрушающая иммуноглобулины А слизистых оболочек, что снижает местную защиту тканей).

Наиболее важным фактором патогенности является **пневмолизин** (бета-гемолизин),

образующий поры в мембранах клеток хозяина, нарушающий соединения между клетками и вызывает дисфункцию ресничек мерцательного эпителия. Возможно, определенное значение имеет и **мурамиламидаза** пневмококка, так как при аутолизе клеток возбудителя высвобождаются гиалуронидаза и пневмолизин, которые в последующем могут вносить вклад в патологический процесс.

При пневмококковой инфекции развивается типоспецифический клеточно-гуморальный нестойкий иммунитет. Образуются антитела к капсульным антигенам, играющие значительную роль в защите от тяжелых инвазивных инфекций. При локальных формах большее значение имеют специфические IgA к поверхностным белковым антигенам. Также могут образовывать антитела к пневмолизину.

Клиническая картина

Характерными чертами пневмонии, вызванной пневмококком, являются острое начало, высокая температура 38–39°С с крайне выраженным интоксикационным синдромом, частое вовлечение в патологический процесс плевры (с чем связана относительновысокая частота боли в грудной клетке у пациентов), гнойный характер и специфический цвет («ржавый») мокроты. У взрослых людей чаще встречается долевая (крупозная) форма пневмонии, а у детей и пожилых людей – очаговая. Для крупозной пневмонии характерна стадийность патоморфологии (стадии прилива, красного и серого опеченения, разрешения).

Диагностика

В качестве материала могут быть использованы мокрота, промывные бронхиальные воды, гной легочных абсцессов, выпот из плевральной полости.

Бактериоскопический метод имеет ограниченное значение, так как в отдельных случаях *S. pneumoniae* сложно дифференцировать от других стрептококков, несмотря на то что чаще всего данный возбудитель имеет вид довольно характерных ланцетовидных диплококков.

При культуральном исследовании наиболее ценное диагностическое значение имеют появление зон альфа-гемолиза и чувствительность возбудителя к оптохину и желчи. Возможно использование кровяного агара с содержанием оптохина или посев на бульон с содержанием желчи. С целью выявления вирулентных штаммов, продуцирующих пневмолизин, производят посев материала на кровяной агар в анаэробных условиях.

В качестве серологических исследований возможно проведение реакции агглютинации и реакции набухания капсул для идентификации возбудителя в биологическом материале с использованием иммунных сывороток. Для серодиагностики (выявления специфических тел к пневмококку) используют методы РИФ и ИФА.

Стоит отметить, что идентификация *S. pneumoniae* с помощью современных методик (использование автоматических биохимических анализаторов и MALDI-ToFмасс-спектрометрия) имеет определенные затруднения, в связи со сложностью дифференцировки данного микроорганизма с *Streptococcus oralis* и *Streptococcus mitis*.

Лечение

В настоящий момент повышается устойчивость пневмококка к препаратам из группы полусинтетических пенициллинов, хотя при этом препаратом выбора, согласно современным клиническим рекомендациям, остаются амоксициллин и амоксиклав. Альтернативой могут выступать азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

Профилактика

Неспецифическая профилактика заключается в основном в выявлении и лечении лиц, больных пневмококковой пневмонией, и носителей возбудителя. Для специфической профилактики используют полисахаридную пневмококковую вакцину Пневмо 23 (для взрослых) и пневмококковую конъюгированную вакцину Превенар 13 (для детей), содержащие 23 и 13 капсульных антигена *S. pneumoniae* соответственно. Иммунизация вакциной Пневмо 23 проводится среди групп риска через 5-10 летний интервал.

Список использованной литературы

1) El Moujaber G, Osman M, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M. Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in Streptococcus pneumoniae in the Middle East region. J Med Microbiol. 2017;66(7):847-858. doi:10.1099/jmm.0.000503

2) Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjærgaard RS. A visual review of the human pathogen Streptococcus pneumoniae. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(6):854-879. doi:10.1093/femsre/fux037

3) Félix S, Henares D, Muñoz-Almagro C, Sá-Leão R. Carriage of multiple Streptococcus pneumoniae capsular types is frequent among children with invasive pneumococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(11):2397-2401. doi:10.1007/s10096-021-04231-4

4) Gonzales J, Chakraborty T, Romero M, et al. Streptococcus *pneumoniae* and Its Virulence Factors H_2O_2 and Pneumolysin Are Potent Mediators of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. Toxins *(*Basel*)*. 2021;13(2):157. doi:10.3390/toxins13020157

5) Hava DL, LeMieux J, Camilli A. From nose to lung: the regulation behind Streptococcus pneumoniae virulence factors. Mol Microbiol. 2003;50(4):1103-1110. doi:10.1046/j.1365-2958.2003.03764.x

6) Marquart ME. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: Cutting to the chase on proteases. *Virulence*. 2021;12(1):766-787. doi:10.1080/21505594.2021.1889812

7) Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. Clin Microbiol Infect. 2010;16(5):411-418. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x

8) Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the Streptococcus pneumoniae: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol*. 2019;21(11):e13077. doi:10.1111/cmi.13077

9) Varghese R, Jayaraman R, Veeraraghavan B. Current challenges in the accurate identification of Streptococcus pneumoniae and its serogroups/serotypes in the vaccine era. J Microbiol Methods. 2017;141:48-54. doi:10.1016/j.mimet.2017.07.015

10) Yother J. Capsules of Streptococcus pneumoniae and other bacteria: paradigms for polysaccharide biosynthesis and regulation. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:563-581. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307.162944

11) Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник РАМН. 2021;76(1):28–42. doi: 10.15690/vramn1404

12) Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., и др.Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»).КМАХ.2021;23(2):2023.

13) Немировская Т.И., Абрамцева М.В., Миронов А.Н. Пневмококковые вакцины, особенности доклинического изучения и клинических испытаний. Биопрепараты. 2013;1:12–15.doi: 10.36488/cmac.2021.2.127-137

14) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

15) Савкина М. В., Кривых М. А., Гаврилова Н. А., и др. Обзор мирового опыта применения зарегистрированных вакцин и разработки новых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции.Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021;21(4):234-243.doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-4-234-243.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите характерные особенности *S.pneumoniae*.

2. В чем специфика культуральных свойств *S. pneumoniae*?
3. Какими факторами патогенности обладает *S. pneumoniae*?
4. Какую функцию выполняет капсула, образуемая *S. pneumoniae*?
5. Какие факторы патогенности *S. pneumonia* играют особую роль в развитии пневмококковой (крупозной) пневмонии?
6. Каковы клинические особенности пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*?
7. Какие методы диагностики вы будете использовать для подтверждения пневмококковой этиологии пневмонии?
8. Какие методы специфической профилактики против пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, вы знаете?

Тестовые задания

1. Выберите варианты ответов, подходящих для описания *S. pneumoniae*:

А) грамположительные

Б) грамотрицательные

В) неподвижны

Г) не требовательны к питательным средам

Д) не образуют спор

Е) располагаются цепочками или в виде диплококков ланцетовидной формы

2. Ведущим фактором патогенности *S. pneumoniae* является:

А) плазмокоагулаза;

Б) энтеротоксин;

В) эндотоксин;

Г) капсула;

Д) гиалуронидаза

3. *S. pneumoniae* по типу дыхания является:

А) облигатным анаэробом

Б) облигатным аэробом

В) аэротолерантным анаэробом

Г) факультативным анаэробом

4. Наиболее часто *S. pneumoniae* в человеческом организме колонизирует:

А) конъюнктиву глаза

Б) толстый кишечник

В) кожные покровы

Г) носоглотку

Д) ротоглотку

5. Какие биохимические свойства характерны для *S. pneumoniae*:

А) оксидазоположительны

Б) каталоотрицательны

В) широкая протеазная активность

Г) оксидазоотрицательны

Д) каталозоположительны

6. Какова функция пневмолизина:

А) расщепляет сиаловую кислоту гликопротеиновых рецепторов клеток организма для прикрепления *S. pneumoniae* к эпителиоцитам дыхательных путей

Б) расщепляет основное вещество соединительной ткани

В) разрушает иммуноглобулины класса А слизистых оболочек

Г) образует поры в мембранах клеток-мишеней, нарушая соединения между клетками и вызывая дисфункцию ресничек мерцательного эпителия

7. Для специфической профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, используют:

А) витамины С, А, Е

Б) иммуномодуляторы

В) антибиотики

Г) вакцины пневмо-23 и превенар-13

Д) вакцина Инфанрикс гекса

8. На какую среду предпочтительнее осуществить первичный посев мокроты при подозрении на пневмококковую пневмонию:

А) среду Левенштейна-Йенсена

Б) среду Китта-Тароцци

В) среду Борде-Жангу

Г) среду Клауберга

Д) кровяной агар

Е) среду Плоскирева

9. Каков путь передачи инфекции, вызванной *S. pneumoniae*:

А) пищевой

Б) водный

В) воздушно-капельный

Г) вертикальный

Д) воздушно-пылевой

Задачи

1. Пациент поступил на стационарное лечение с жалобами на высокую лихорадку, слабость, кашель, одышку. В связи с подозрением на пневмонию у него была взята мокрота для исследования. В бактериологической лаборатории при изучении окрашенных мазков из мокроты больного обнаружены грамположительные кокки. Какой метод диагностики использован? Можно ли на его основании достоверно определить возбудителя заболевания? Каким образом нужно провести идентификацию данного микроорганизма? Какое этиотропное лечение необходимо назначить пациенту?

2. Мужчина 35 лет обратился к врачу-терапевту участковому с жалобами на повышение температуры до 38°С в течение 5 дней, кашель с желтовато-коричневой мокротой. Принимал жаропонижающие препараты без особого эффекта. Другие лекарства не принимал. За десять дней до этого перенес ОРВИ. Рентгенография органов грудной клетки прямой и боковой проекции показала наличие инфильтрации справа в 9–10 сегментах нижней доли лёгких. По результатам лабораторной диагностики определена пневмококковая природа пневмонии. Что будет служить исследуемым материалом в данном случае? Охарактеризуйте микробиологический метод диагностики данной инфекции. Как можно предотвратить развитие пневмококковой пневмонии?

Pseudomonas aeruginosa

Общие сведения

P. aeruginosa (синегнойная палочка) представляют собой грамотрицательные, неспорообразующие, прямые палочки, которые могут располагаться одиночно или короткими цепочками. Подвижные за счет наличия одного или двух полярных жгутиков. Являются оппортунистическими патогенами, часто вызывают пневмонии у людей с иммунодефицитом и сопутствующими хроническими заболеваниями легких. Особенно огромное клиническое значение имеют в аспекте инфекционных осложнений при муковисцидозе. Микробиологические особенности дыхательных путей при муковисцидозе будут разобраны в отдельной главе.

Растут на простых питательных средах. Способны к продукции капсулоподобной внеклеточной слизи полисахаридного происхождения. Культуры данных бактерий отличаются значительным разнообразием. Морфотипы колоний варьируются от мелких и беспигментных до средних и крупных различной окраски (в зависимости от продукции различных водорастворимых феназиновых пигементов – сине-зеленого пиоцианина, зеленого пиовердина, красного пиорубина, черного пиомеланина). Вследствие продукции триметиламина, культуры обладают специфичным запахом, который в литературе чаще всего сравнивается с жасмином или земляничным мылом. На кровяном агаре дает зону гемолиза.

Данные возбудители обладают низкой сахаролитической активностью, то есть не ферментируют углеводы, однако для получения энергии они способны их окислять. Каталазо- и оксидазоположительны. Способны восстанавливать нитраты и метаболизировать аргинин, обладают желатиназной активностью. Согласно классическим данным, считаются облигатными аэробами, однако уже неоднократно была доказана их способность к анаэробному росту благодаря так называемому анаэробному дыханию, в ходе которого в цепи переноса электронов в качестве терминального акцептора используется не кислород, а другие молекулы (чаще всего нитраты).

Микроорганизм обладает широким набором антигенов. Термолабильный белковый компонент липополисахарида является специфическим для рода, термостабильный компонент – типоспецифическим. Также антигенными свойствами обладают поверхностные и жгутиковые белки и токсины возбудителя.

Эпидемиология

Инфекции возникают либо эндогенно, либо экзогенно – при передаче от другого человека *P. aeruginosa* способна передаваться всеми возможными механизмами: аэрогенным, контактным, фекально-оральным, парентеральным.

Микроорганизм способен довольно долго сохраняться в окружающей среде, что связано с его природной устойчивостью и крайне низкой потребностью в питательных веществах. Хорошо сохраняется в воде, в том числе в водопроводной воде (до нескольких месяцев). Известна способность синегнойной палочки выживать в некоторых дезинфектантах, что вносит значительный вклад во внутрибольничную заболеваемость.

По разным оценкам, *P. aeruginosa* связана примерно с 7 % случаев всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Наиболее распространенной проблемой, ассоциированной с синегнойной палочкой, является пневмония. Согласно отдельным авторам, данный микроорганизм является самым распространенным грамотрицательнымпатогеном, выявляемым при внутрибольничной пневмонии. Инфицирование патогеном может происходить при самых различных медицинских манипуляциях, например, при катетеризации мочевого пузыря, перевязках, промывании ран, эндоскопических исследованиях, ИВЛ).

Распространенность данного типа инфекций непрерывно увеличивалась на протяжении последнего десятилетия. Причему пациентов отделения интенсивной терапии *P. aeruginosa* вызывает еще более высокий процент инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Крупное международное наблюдательное исследование распространенности инфекций у пациентов отделения интенсивной терапии показало, что *P. aeruginosa* является причиной 23% всех инфекций, приобретенных в отделении интенсивной терапии.

P. aeruginosa выделяется в 10–20% случаев возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), уступая только *S. aureus*.

Стоит отметить, что внутрибольничная пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, клинически протекает гораздо тяжелее, чем вызванная другими внутрибольничными возбудителями. Смертность от пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, оценивается в 32–42,8%.

Наиболее распространёнными факторами риска ВБИ, вызванной *P. aeruginosa*, являются: предшествующая колонизация *P. aeruginosa*; длительная госпитализация; сахарный диабет; ожоговая болезнь; муковисцидоз; онкологические заболевания; состояние после трансплантации органов.

Одно из проспективных обсервационных исследований, проведённое в отделениях интенсивной терапии, показало, что *P. aeruginosa* была причиной 11% всех случаев внутрибольничной пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии, которые считались подверженными риску развития внутрибольничной пневмонии, также уступая только *S. aureus*.

Патогенез

P. aeruginosa имеет **жгутики** и **пили**, которые необходимы для подвижности и возникновения респираторного инфекционного процесса, поскольку они обеспечивают прикрепление к эпителиоцитам дыхательных путейчерез респираторные муцины и гликолипиды. Адгезия бактерий к респираторному эпителию является важным этапом инфицирования и осуществляется за счет взаимодействия между бактериальными адгезинами и рецепторами хозяина. При синегнойной инфекции основными адгезинами являются одиночный жгутик и **пили IV типа**, которые представляют собой отростки, состоящие из пилин-полимеров, и позволяют бактериям перемещаться по тканям хозяина, а также играют важную роль в образовании биоплёнок. Адгезии способствует и **нейраминидаза** возбудителя.

После колонизации *P. aeruginosa* начинает выделять внеклеточный матрикс, формируя биоплёнку, которая представляет собой структурное образование из полисахаридов, белков, внеклеточной ДНК и липидов, с заключенными в него бактериальными клетками. В результате образования биоплёнки бактерии могут действовать синергетически, а также обеспечивать защиту от фагоцитоза нейтрофилами и воздействия антибиотиков. После образования первичной биоплёнки некоторые бактерии могут высвободиться и распространиться на другие участки лёгких

Для синегнойной палочки огромной роль в патогенезе играет **кворум-сенсинг (QS)** — форма бактериальной коммуникации, которая позволяет *P. aeruginosa* регулировать экспрессию генов, что в свою очередь даёт микроорганизмам возможность координировать действия против организма-хозяина в условиях инфекции. *P. aeruginosa* имеет несколько хорошо изученных путей QS, таких как Ls, Rhl и Pqs, которые генерируют аутоиндукторы, проникающие в бактериальные клетки и регулирующиепроцессы транскрипции. Всё это способствует выживанию бактерий и снижению иммунного ответа на инфекцию.

Одним из наиболее мощных механизмов повышения вирулентности и заболеваемости при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, является **система секреции III типа**, которая позволяет бактериям внедрять эффекторные белки в клетки хозяина. Предыдущие исследования показали, что наличие системы секреции III типа у *P. aeruginosa* связано с неблагоприятными исходами, включая более высокую численность бактерий, устойчивость к лечению и повышенную смертность.

Хроническая инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, например, у пациентов с муковисцидозом, может привести к подавлению системы секреции III типа, поскольку у многих пациентов с муковисцидозом вырабатываются антитела, направленные против эффекторных белков, а переход к мукоидному фенотипу приводит к снижению уровня

белков секреции III типа.

Липополисахарид синегнойной палочки вносит вклад в развитие интоксикационного синдрома, как и у любой грамотрицательной бактерии.

Наиболее заметное патогенетическую роль играет **экзотоксин А**. Данный токсин представляет собой фермент с АДФ-рибозилтрансферазной активностью и ингибирует фактор элонгации, тем самым нарушая синтез белка. Экзотоксин А действует почти на все клетки организма, в том числе на дыхательные эпителиоциты (вызывая тяжелые некротические пневмонии с кровотечением) и клетки крови (обуславливая частое развитие лейкопений при синегнойных инфекциях). **Экзотоксин S** обладает менее очевидным механизмом действия, до сих пор не полностью изученным, однако данный фактор продуцируется наиболее вирулентными штаммами.

Также *P. aeruginosa* продуцирует **энтеротоксин**, **лейкоцидин** (тропный к гранулоцитам), **гемолизин**, **фосфолипазу С** (разрушает альвеолярный сурфактант и обуславливает развитие ателектазов), различные **протеазы** (в том числе нейтрализующие IgA), **эластазу** (разрушает эластин и фибрин).

В норме организм невосприимчив к синегнойной палочке при ненарушенных механизмах естественной резистентности (мукоцилиарный клиренс, местный фагоцитоз). Возможно образование типоспецифических антител как к соматическим антигенам, так и к экзотоксинам.

Нейтрализация растворимых фракций эндотоксина синегнойной палочки в норме успешно реализуется через взаимодействие между липидом ЛПС и TLR 4-го типа (TLR-4). Однако образование комплекса липид А — TLR-4 приводит к рядупроцессов, в ходе которых продуцируется значительное число цитокинов, что в свою очередь может привести к развитию системного воспалительного ответа.

Наиболее современные исследования сообщают о таком механизме иммунной защиты, который заключается в способности осуществлять регуляцию вирулентности бактерий в сторону ее снижениягуморальными факторами. Например, катионный пептид LL-37 оказывает подавляющий эффект на активность системы QS, тем самым угнетая экспрессию более 50 генов, в том числе контролирующих образование биопленок.

P. aeruginosa способна персистировать в организме различными механизмами: существование в составе микробных ассоциаций нормальной микробиоты; биопленкообразование; в отдельных исследованиях сообщается о способности *P. aeruginosa* к внутриэпителиальной персистенции.

Также есть данные о различных адаптивных механизмах синегнойной палочки в отношении иммунного ответа. Например, в одном исследовании была обнаружена

информация о том, что добавление нейтрофилов к искусственной модели синегнойной инфекции стимулировало рост возбудителя. Авторы предположили, что после разрушения нейтрофилов и патогены используют ихдериваты (например, ДНК) как субстрат для биопленочного матрикса.

Клиническая картина

Пневмония, вызванная синегнойной палочкой, характеризуется острым началом и высокой тенденцией к некротизации. В альвеолярных перегородках и в интерстициальной ткани формируются участки гнойного расплавления с серозно-геморрагическим или гнойным отделяемым. Очень часто при оценке лабораторных показателей выявляют лейкопению. Как осложнение, может развиться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, щок, а также респираторный дистресс-синдром. В анамнезе часто хронические заболевания легких и прием иммуносупрессивных препаратов.

Диагностика

Бактериоскопический метод нецелесообразен в аспекте идентификации синегнойной палочки.

При микробиологическом исследовании для дифференциации данного возбудителя используются следующие его свойства: способность роста при температуре 42° С; выделение специфических пигментов и окрашивание колоний; наличие специфического запаха; рост на селективных средах (агар с цетилпиридиния хлоридом (ЦПХ-агар) и цетримидный агар); OF-тест на окисление глюкозы; восстановление нитратов; разложение аргинина; зоны гемолиза на кровяном агаре; желатиназная активность.

Для идентификации возможно использование фаготипирования и так называемого пиоцинотипирования – внутривидовая идентификации на основе продукции возбудителями специфических бактериоцинов. Используют реакцию связывания комплемента и реакцию пассивной гемагглютинации для серодиагностики и выявления специфических антител к возбудителю.

Лечение

Ввиду наличия у *P. aeruginosa* естественной устойчивости к ряду антибиотиков (в том числе к пенициллинам, вследствие наличия у возбудителей пенициллиназы), лечение синегнойной пневмонии является довольно трудной задачей. Для эрадикации патогена наиболее рационально применять цефалоспорины III и IV поколения (цефтазидим и цефепим), карбапенемы (имипенем), аминогликозиды (гентамицин, амикацин).

Профилактика

К неспецифической профилактике в основном относятся меры, направленные на сдерживание распространения данного микроорганизма во внутрибольничной среде,

учитывая особенности восприимчивости иммунокомпрометированных пациентов. Сюда относятся соблюдение норм дезинфекции, асептики и антисептики, выявление заболевших лиц и их изоляция от остальных пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Специфическая профилактика подразделяется на пассивную, в ходе которой применяются иммунные сыворотки или иммуноглобулины, и активную, в ходе которой применяется вакцины различных типов: липополисахаридные, полисахаридные, корпускулярные и анатоксины. Вакцинация показана пациентам из групп риска (иммунокомпрометированные). Примером может быть применяема в России поливалентная вакцина, содержащая антигены 7 серотипов *P. aeruginosa.*

Список использованной литературы

1) Baker SM, McLachlan JB, Morici LA. Immunological considerations in the development of *Pseudomonas aeruginosa* vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(2):412-418. doi:10.1080/21645515.2019.1650999

2) Berube BJ, Rangel SM, Hauser AR. Pseudomonas aeruginosa: breaking down barriers. *Curr Genet*. 2016;62(1):109-113. doi:10.1007/s00294-015-0522-x

3) Deshpande R, Zou C. *Pseudomonas Aeruginosa* Induced Cell Death in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5356. Published 2020 Jul 28. doi:10.3390/ijms21155356

4) Han L, Ren J, Xue Y, et al. Palmitoleic acid inhibits Pseudomonas aeruginosa quorum sensing activation and protects lungs from infectious injury. *Respir Res*. 2024;25(1):423. Published 2024 Dec 2. doi:10.1186/s12931-024-03035-2

5) Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3128. doi:10.3390/ijms22063128

6) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC:American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp.doi:10.1128/9781555817381

7) Moore JE, Mastoridis P. Clinical implications of Pseudomonas aeruginosa location in the lungs of patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):259-267. doi:10.1111/jcpt.12521

8) Moser C, Jensen PØ, Thomsen K, et al. Immune Responses to *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections. *Front Immunol*. 2021;12:625597. doi:10.3389/fimmu.2021.625597

9) Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections: An Update. *Drugs*. 2021;81(18):2117-2131.

doi:10.1007/s40265-021-01635-6

10) Riquelme SA, Prince A. Airway immunometabolites fuel Pseudomonas aeruginosa infection. *Respir Res*. 2020;21(1):326. Published 2020 Dec 10. doi:10.1186/s12931-020-01591-x

11) ЛазаревА.В., ЧеботарьИ.В., КрыжановскаяО.А., ЧеботарьВ.И., иМаянскийН.А. *Pseudomonasaeruginosa*: патогенность, патогенезипатология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.2015;17(3):170-186.

12) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

13) Палковский О.Л., Новогран Л.И., ШершневА.В. Проблемы терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa* (обзор литературы). Проблемы здоровья и экологии.2010;3(25):30-36.

14) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

15) Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018;97(2):77-86.

16) Харченко Л.А. Синегнойная палочка: современные реальности антибактериальной терапии. Медицина неотложных состояний. 2015;1(64):164-168.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте специфические особенности *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Назовите факторы риска, способствующие развитию инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Чем обусловлено существование различных морфотипов колоний *Pseudomonas aeruginosa*?
4. Перечислите источник инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*, механизмы и пути передачи.
5. Перечислите факторы патогенности *Pseudomonas aeruginosa*. Обозначьте их роль в реализации патогенеза.
6. Назовите механизмы персистенции *Pseudomonas aeruginosa* в организме человека.
7. Какова клиническая картина пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*?
8. Перечислите свойства *Pseudomonas aeruginosa*, которые используются для идентификации микроорганизма при микробиологическом исследовании.

9. Какие лекарственные препараты целесообразно назначать при лечении инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*?

10. Охарактеризуйте методы неспецифической и специфической профилактики инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Тестовые задания

1. Синегнойная палочка является:

А) абсолютным патогеном

Б) условно-патогенным микроорганизмом

В) не входит в состав микробиоты человеческого организма

2. Для синегнойной палочки характерно всё, кроме:

А) грамотрицательный микроорганизм

Б) подвижная

В) грамположительный микроорганизм

Г) растет на простых питательных средах

Д) не образует спор

Е) продуцирует капсулоподобную внеклеточную слизь

3. Культуры *Pseudomonas aeruginosa* обладают специфичным запахом за счет продукции:

А) капсулоподобной слизи

Б) триметиламина

В) пиоцианина

Г) пиомеланина

Д) гемолизина

4. Механизмы передачи *Pseudomonas aeruginosa*:

А) аэрогенный

Б) контактный

В) фекально-оральный

Г) трансмиссивный

Д) парентеральный

5. В адгезии *Pseudomonas aeruginosa* к тканям организма - хозяина участвуют:

А) жгутики

Б) пигменты

В) пили IV типа

Г) гемолизин

Д) нейраминидаза

Е) липополисахарид

6. Для синегнойной палочки характерно всё, кроме:

А) ферментирует глюкозу

Б) восстанавливает нитраты

В) окисляет глюкозу

Г) образует оксидазу

Д) образует каталазу

7. Синегнойная палочка является одним из главных возбудителей внутрибольничных инфекций, поскольку:

А) устойчива в окружающей среде

Б) погибает только при автоклавировании

В) длительно сохраняется в гнойных выделениях больного

Г) госпитальные штаммы синегнойной палочки высоко устойчивы к дезинфицирующим веществам

Д) длительно сохраняется на изделиях медицинского назначения

Е) характерна низкая потребность в питательных веществах

8. К факторам патогенности синегнойной палочки относятся:

А) нейраминидаза

Б) нейротоксин

В) экзотоксин А

Г) энтеротоксин

Д) гемолизин

Е) эластаза

Ж) внеклеточная капсулоподобная слизь

9. Наиболее часто синегнойная палочка становится причиной следующих инфекций:

А) дыхательных путей

Б) мочевыводящих путей

В) раневых инфекций

Г) кровотока

Д) печени

10. Источником инфекции, вызванной синегнойной палочкой, является:

А) больной человек

Б) реконвалесцент

В) носители

Г) изделия медицинского назначения

Д) предметы обихода больных

11. «Золотым стандартом» в диагностике инфекций, вызванных синегнойной палочкой, является:

А) бактериоскопический

Б) бактериологический

В) серологический

Г) аллергологический

Задачи

1. В отделении гнойной хирургии у пациента из раны начал выделяться гной зеленого цвета с характерным запахом. Врач заподозрил синегнойную инфекцию. Какой материал необходимо взять на исследование для подтверждения предварительного диагноза? Какие методы необходимо использовать для идентификации возбудителя инфекции? Составьте план исследования, изложите его предполагаемые результаты. Какова тактика лечения пациента?

2. У пациента с ВИЧ-инфекцией, находящегося в реанимации в течение недели, развилось гнойное осложнение послеоперационной раны с выделением гноя сине-зеленого цвета. В течение последующих двух дней в отделении подобные осложнения появились ещё у четырех пациентов. Какую инфекцию можно заподозрить? Кто является её возбудителем? Какой фактор патогенности данного возбудителя обладает цитотоксичностью? Опишите механизм его действия. Перечислите факторы риска развития данной инфекции. Подумайте, какие препараты для специфической терапии можно использовать, кроме антибактериальной терапии?

3. В ожоговом отделении у пациента 35 лет с обширным термическим ожогом 3 степени в области ожоговой раны появились отечность, очаги гнойного инфицирования на фоне грануляционной ткани. Гнойные выделения из раны имели сине-зеленый цвет. Отделяемое гнойной раны было направлено на микроскопическое исследование. При микроскопии были выявлены грамположительные кокки, располагающиеся в виде скоплений, напоминающих гроздья винограда, и грамотрицательные неспорообразующие короткие грамотрицательные палочки. Назовите предполагаемых возбудителей гнойного осложнения. Какие методы исследования вы будете использовать для идентификации возбудителя? Существует ли специфическая профилактика синегнойной инфекции?

Legionella pneumophila

Общие сведения

L. pneumophila является грамотрицательным, аэробным, подвижным, неспорообразующим внутриклеточным патогеном. Данный возбудитель является причиной крайне тяжелой формы пневмонии (так же известной как болезнь легионеров), а также гриппоподобного непневмонийного синдрома под названием лихорадка Понтиака. Впервые случаи инфекции, вызванные этим микроорганизмом, были описаны в 1976 году на съезде организации «Американский легион» (Филадельфия, США), когда у нескольких человек была зафиксирована картина тяжелой пневмонии. В 1979 году был впервые описан сам возбудитель.

При микроскопии выглядит как грамотрицательная палочка, длиной обычно около 5 мкм, однако встречаются атипичные нитевидные формы с длиной вплоть до 25 мкм. Имеют жгутики, число которых может варьировать.

На простых питательных средах не растут, вследствие потребности в таких факторах как L-цистеин и железо. В связи с этим для выделения *L. pneumophila* наиболее часто используют буферный угольно-дрожжевой агар, включающий данные компоненты. Лучше растут во влажной атмосфере. Появление видимых колоний происходит через 3-6 суток. Колонии имеют углубление в центре и блестящую поверхность.

Микроорганизм обладает каталазной и желатиназной активностью (некоторые штаммы – оксидазной активностью). Углеводы не ферментирует и нитраты не восстанавливает.

L. pneumophila включает в себя 16 серогрупп (на основе антигенного строения ЛПС). Наиболее часто встречаются представители серогруппы 1 (примерно 80% случае заболевания), также частыми возбудителями являются штаммы 4 и 6 серогруппы.

Эпидемиология

L. pneumophila встречается практически повсеместно, причем как в естественных, так и в антропогенных ареалах. В первом случае возбудитель встречается в почве и в пресноводных ручьях или озёрах. Во втором случае: в душевых, бассейнах, различных разбрызгивателях и системах охлаждения, в особенности в кондиционерах. Хотя большинство случаев заражения людей вызвано именно данным микроорганизмом, другие виды рода *Legionella* также способны вызывать инфекционный процесс, в том числе такие патогены как *L. longbeachae* в Австралии и Новой Зеландии. В настоящее время отмечается множество существующих серологических группы *L. pneumophila* и описано 65 видов данного рода.

Превалирующий путь передачи – воздушно-капельный. В основном возбудитель

переносится вместе с мелкодисперсным аэрозолем, что вполне объясняет вышеописанную структуру характерных для него факторов передачи. Такой механизм наиболее эффективно способствует проникновению микроорганизма в нижние дыхательные пути. Однако в случае пациентов с иммунодефицитными состояниями возможен и водный путь передачи при аспирации воды, содержащей возбудителя.

Возбудитель чувствителен к основным физическим и химическим агрессивным факторам (температура, дезинфектанты), однако в окружающей среде может сохраняться довольно долго, в особенности в воде.

Большинство случаев болезни легионеров являются спорадическими и более 70% из них возникают в быту, хотя некоторые могут быть связаны с поездками зарубеж или различными медицинским вмешательствами. *L. pneumophila* является возбудителем в среднем в 2–10% случаев внебольничной пневмонии, при этом более высокие уровни заболеваемости характерны тяжёлого течения болезни.

В общем и целом, заболеваемость и смертность от легионеллеза остаются высокими. Показатели госпитализации в отделения интенсивной терапии в различных исследованиях варьируются от 20 до 27%. Также возрастает доля инвазивной механической вентиляции легких, септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома и острого повреждения почек среди пациентов, страдающих от данного заболевания.

В Европе показатели по болезни легионеров в том числе остаются неблагоприятными. Например, согласно доступным статистическим данным, с 2015 годапо 2019 год количество заболевших увеличилось с 1,4 до 2,2 на 100 000 населения. В основном это были мужчины в возрасте 65 лет и старше.

Общая смертность от легионеллёза составляет 4–18%. При этом смертность выше у пациентов с внутрибольничной пневмонией, у людей с ослабленным иммунитетом и у тех, кому требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Смертность от легионеллезной пневмонии в терапевтических отделениях составляет приблизительно 4,6% по сравнению с 23,1% у пациентовотделений интенсивной терапии. В других исследованиях была зафиксирована смертность, близкая к 40%, у реципиентов трансплантатов или в случаях внутрибольничных инфекций

К факторам, предрасполагающим к легионеллезу, относятся: пожилой возраст; мужской пол; иммуносупрессия; хронические заболевания лёгких; злоупотребление алкоголем; злокачественные новообразования; избыток железа в организме; курение в анамнезе.

Патогенез

Ведущей особенностью легионелл, обуславливающей их патогенность, является их способность к внутриклеточному размножению. Персистирование происходит в таких клетках как нейтрофилы и альвеолярные макрофаги, непосредственно после попадания возбудителей в легочную ткань вследствие ингаляции или аспирации.

Несколько исследования показали, что *L. pneumophila* проникает в клетки хозяина путём так называемого спирального фагоцитоза (процесс, при котором псевдоподии фагоцитов многократно обвиваются вокруг микроорганизмов, характерный для некоторых грамотрицательных бактерий, а также простейших). Уже после поглощения фагоцитами бактерии находятся вфагосоме, которая отличается тем, что теряет способность сливаться с лизосомами и поддерживатькислую среду. Данный факт связывают со способностью возбудителя ингибировать оксидативный стресс, снижение pH и непосредственное образование фаголизосомы. Фагоцитоз легионелл частично опосредуется такими молекулами, как рецепторы комплемента CR1 и CR3.

Уникальная фагосома, в которую попадают патогены, и которая не проходит по эндосомальному пути, также носит название репликативной фагосомы. Такая структура не обладает маркерами или характеристиками обычных фагосом. К примеру, у нее отсутствуют щелочная фосфатаза, маркеры главного комплекса гистосовместимости (MHC) I и II классов, рецепторы трансферрина, такие молекулярные сигнатуры как Rab 7, LAMP-1 и катепсин D.

Примерно через 4–6 часов после проникновения, фагосома с *L. pneumophila* связывается с эндоплазматическим ретикулумом клетки-хозяина. Патогенетическое значение этого процесса пока неизвестно, хотя отдельные авторы связывают это с недостаточно способностью возбудителя к синтезу белка (эндоплазматический ретикулум в свою очередь содержит значительное количество рибосом).

К основным факторам патогенности, как и у всех грамотрицательных бактерий, относится **ЛПС**, а также **цитолизин**, обладающий протеолитической и токсической активностью и вносящий вклад в ингибицию фагоцитоза.

Определенное значению в патогенезе также имеют **поверхностный белок mip** и **главный белок внешней мембраны**. Механизм влияния первого на развитие инфекции еще неизвестен, а второй опосредует фагоцитоз, связываясь с C3-компонентом комплемента.

Заключительной стадией инфекционного цикла является гибель клетки-хозяина и высвобождение бактерий. *L. pneumophila* способна убивать инфицированные фагоциты

путём апоптоза, путём некроза (опосредованного образованием пор), либо обоими способами. Вследствие циклического повторения внутриклеточного инфицирования и последующего высвобождения возбудителей, постепенно возрастает их концентрация в легких, что приводит к тяжелым воспалительным процессам.

Ведущую роль в развитии иммунного ответа играет клеточный иммунитет, причем ведущую роль в иммунизации играет главный белок внешней мембраны. Иммунитет носит по большей части штаммоспецифичный характер.

Наибольшее значение в иммунном ответе имеют инфламмасомы — крупные внутриклеточные белковые комплексы, которые распознают патогены и клеточные стрессоры. Как правило, распознавание патогенов инфламмасомами приводит к активации таких агентов как эффекторные каспазы, каспаза-1 и каспаза-8, следствием чего является пироптоз и секреция IL-1β и IL-18. Такая инфламмасома как NAIP5/NLRC4 распознаёт бактериальный флагеллин и отвечает за эффективное подавление *L. pneumophila* макрофагами.

Клиническая картина

Легионеллёз обычно проявляется в виде двух отдельных клинических форм: болезни легионеров — тяжёлого мультисистемного заболевания, сопровождающегося пневмонией, и лихорадки Понтиак — легкого, часто саморазрешающегося заболевания, по симптоматике похожего на грипп.

В большинстве случае довольно трудно отличить пациентов с легионеллёзом от пациентов с другими видами пневмонии. Инкубационный период обычно составляет от 2 до 10 дней. Признаки легионеллёза включают лихорадку, непродуктивный кашель, головную боль, миалгию, озноб, одышку, а также признаки поражения других систем органов (например, диарею, почечную недостаточность, различные психоневрологические расстройства – заторможенность, бред). Повышение температуры, как правило, происходит стремительно, в отдельных случаях вплоть до 40°C за несколько часов.

Хотя рентгенография грудной клетки не позволяет отличить эту инфекцию от других видов пневмонии, при легионеллёзе чаще встречаются альвеолярные инфильтраты. Их особенностью являются слабая ограниченность и размытость контуров. Часто определяется плевральный выпот, возможно прогрессирование воспалительного процесса с поражением второго лёгкого.

Лихорадку Понтиак в литературе часто описывают как «ОРЗ-подобный синдром», для которого характерны умеренное повышение температуры в среднем на два дня, сухой кашель, катаральные явления, миалгия. Инкубационный период составляет от 36 до 48 часов, разрешается обычно в течение недели. Сообщения о летальных случаях отсутствуют.

Диагностика

Культуральный метод исследования до сих пор сохраняет актуальность и считается золотым стандартом несмотря на то, что в аспекте легионеллеза считается довольно сложным подходом, в связи с необходимостью использования сложных питательных сред (угольно-дрожжевой агар) и продолжительностью культивирования. Однако он может использоваться для определения чувствительности к антибиотикам и для эпидемиологического анализа, так как позволяет выявить большинство клинически значимых видов рода *Legionella*. В некоторых руководствах рекомендуется проводить посев на *Legionella* spp. у пациентов с тяжёлой формой внебольничной пневмонии или при подозрении на легионеллёз на основании эпидемиологических или клинических признаков. Кроме того, следует регулярно проводить посев на *L. pneumophila* инвазивных респираторных образцов или у пациентов с выявлением антигенов *L. pneumophila* в моче.

Внедрение в конце 1990-х годов методов иммуноанализа для выявления антигена *L. pneumophila* в моче перевернуло страницу в диагностике легионеллеза. Обнаруженный соматический антиген (липополисахарид) позволилпроводить идентификация разнообразных серотипов *L. pneumophila*. У большинства пациентов антиген обнаруживается уже через 1–3 дня после появления симптомов, однако в то же время может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев. Разработка и распространение экспресс-тестов для выявления антигена в моче (таких как иммунохроматографические тестыили флуоресцентные иммуноанализы) дали возможность своевременнои эффективно назначить антибиотикотерапию болезни легионеров. Эти методы могут применяться экстренно и сегодня являются диагностическими тестами первой линии для выявления заболевания. Коммерчески доступные наборы в основном выявляют липополисахариды серогруппы Lp1 и не так хорошо работают со штаммами, принадлежащими к другим серологическим группам. Таким образом, чувствительность зависит от серотипа, вызывающего инфекцию, и может варьироваться от 86% для Lp1 до 74–79% для остальных групп.

Одной из проблем метода является относительная частота ложноположительных результатов. Данная картина может складываться в связи с наличием неспецифических иммунокомплексов в моче (проблема может быть решена кратковременным нагреванием образца до 100°C в течение 5 минут – термостабильный ЛПС сохраняет свою структуру) и с продолжительным сохранением антигена в моче даже после выздоровления (вплоть до года). Последняя ситуация более характерна для пациентов с сопутствующими заболеваниями легких.

В остальном метод обладает рядом преимуществ.Образцы мочи легко получить,

антиген обнаруживается на очень ранней стадии заболевания, тест быстрый и простой в выполнении, обладает высокой прогностической ценностью.

Основным достоинством ПЦР как метода диагностики является возможностьидентификации не только *L. pneumophila,* но и остальных видов легионелл. Кроме того, этот метод отличается низкими затратами времени, хорошей специфичностью и чувствительностью, особенно при проведении анализа на образцах из дыхательных путей (бронхиальных секретах, бронхоальвеолярном лаваже, биоптатах или мокроте).

Однако методикаобладает ограничениями. В том числе к ним можно отнести низкую эффективность приисследованиитаких видов биоматериала не из нижних дыхательных путей, такихкак моча и сыворотка крови. Кроме того, одним из недостатковявляется сложность оценки жизнеспособности бактерий (например, после лечения антибиотиками), что может привести к ложноположительным результатам.

Лечение

Ввиду внутриклеточного паразитирования легионелл главную роль в этиотропной терапии играют антибиотики из групп фторхинолонов и макролидов (особенно кларитромицин и азитромицин), обладающие способностью к аккумуляции внутри клеток человека.

Профилактика

Меры специфической профилактики отсутствуют. Из неспецифической профилактики наиболее важно соблюдение санитарно-гигиенических норм пользования системами водоснабжения и кондиционирования, в том числе регулярная механическая чистка и обеззараживание воды.

Список использованной литературы

1) Chauhan D, Shames SR. Pathogenicity and Virulence of *Legionella*: Intracellular replication and host response. Virulence. 2021 Dec;12(1):1122-1144. doi: 10.1080/21505594.2021.1903199. PMID: 33843434; PMCID: PMC8043192.

2) Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clin Microbiol Rev. 2002 Jul;15(3):506-26. doi: 10.1128/CMR.15.3.506-526.2002. PMID: 12097254; PMCID: PMC118082.

3) Gonçalves IG, Simões LC, Simões M. Legionella pneumophila. Trends Microbiol. 2021;29(9):860-861. doi: 10.1016/j.tim.2021.04.005.

4) Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, Stevens VW, Gamage SD, Osman F, Safdar N. Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating Legionella Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2021;72(11):1979-1989. doi: 10.1093/cid/ciaa441.

5) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC:American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp.doi:10.1128/9781555817381

6) Mondino S, Schmidt S, Rolando M, Escoll P, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Legionnaires' Disease: State of the Art Knowledge of Pathogenesis Mechanisms of *Legionella*. Annu Rev Pathol. 2020;15:439-466. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032742.

7) UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens. Issue no: 3.5. Standards Unit, Microbiology Services, Public Health England, 2019. 38 pp.

8) Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, Carratalà J. Legionnaires' Disease: Update on Diagnosis and Treatment. Infect Dis Ther. 2022 Jun;11(3):973-986. doi: 10.1007/s40121-022-00635-7. Epub 2022 May 3. PMID: 35505000; PMCID: PMC9124264.

9) Благонравова А. С., Чубукова, О. А. Современные подходы к диагностике легионеллеза. Медицинский альманах. 2009;(2):58-61.

10) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп.М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

11) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

12) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

13) Тартаковский, И. С., Синопальников А.И. Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.2007;9(3):219-233.

14) Тартаковский И.С., Малеев В.В. Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции. Терапевтический архив. 2022;94 (1):145-148.

Вопросы для самоконтроля

1. Перечислите основные морфологические характеристики *L. pneumophila*.
2. Какие факторы предрасполагают к развитию легионеллеза?
3. Назовите основные места локализации *L. pneumophila*, которые имеют значение для заражения человека.
4. Каким образом реализуется возможность *L. pneumophila* к внутриклеточному

существованию?

5. Перечислите основные факторы патогенности, характерные для *L. pneumophila*.

6. Охарактеризуйте клиническую картину болезни легионеров.

7. Перечислите методы диагностики инфекции, вызванной *L. pneumophila*.

8. Назовите средства этиотропной терапии при болезни легионеров.

9. Охарактеризуйте биохимические свойства *L. pneumophila.*

Тестовые задания

1. Характеристиками, относящимися к *L. pneumophila*, являются:

А) грамположительная

Б) грамотрицательная

В) подвижная

Г) неподвижная

Д) образует споры

Е) является внутриклеточным патогеном

2. Особенностью роста *L. pneumophila* на питательных средах не является:

А) появление видимых колоний на 3-6 сутки от начала культивирования

Б) оптимальная температура культивирования 38-40°С

В) не растут на простых питательных средах

Г) для роста необходимо наличие L-цистеина и железа в питательной среде

Д) колонии имеют углубление в центре

3. Сколько выделяют серотипов *L. pneumophila*:

А) 22

Б) 16

В) 30

Г) 1

4. Превалирующим путем передачи *L. pneumophila* является:

А) алиментарный

Б) трансмиссивный

В) воздушно-капельный

Г) контакто-бытовой

Д) воздушно-пылевой

5. В каких клетках может персистировать *L. pneumophila*:

А) энтероциты

Б) альвеолярные макрофаги

В) CD4+ клетки

Г) нейтрофилы

Д) эпителий слизистой оболочки дыхательный путей

6. Главный белок внешней мембраны *L. pneumophila* необходим для:

А) связывается с С3 компонентом комплемента и опосредует фагоцитоз

Б) обеспечивает резистентность к антибиотикам

В) обеспечивает синтез экзотоксинов

7. Инкубационный период при легионеллезе составляет:

А) 1-2 дня

Б) 2-10 дней

В) 1 месяц

Г) 10-20 дней

8. «Золотым стандартом» диагностики инфекции, вызванной *L. pneumophila*, является:

А) бактериоскопический метод

Б) серологический метод

В) культуральный метод

Г) аллергологический метод

Д) полимеразно-цепная реакция

9. Для этиотропного лечения болезни легионеров используются:

А) противовирусные средства

Б) антибиотики пенициллинового ряда

В) фторхинолоны

Г) макролиды

Д) карбапенемы

10. Недостаток методы ПЦР для диагностики инфекции, вызванной *L. pneumophila*, заключается в:

А) низкой специфичности

Б) низкой чувствительности

В) дорогостоящий метод диагностики

Г) низкой эффективности при исследовании мочи и сыворотки крови

Д) низкой эффективности при исследовании материала из нижних дыхательных путей

Задачи

1. Пациент 45 лет обратился к терапевту на 3 день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38°С, озноб, общую слабость, влажный кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, диарею. С 1 дня заболевания появился мучительный сухой кашель, колющие боли в груди, усиливающиеся при кашле и дыхании, одышку. При осмотре больной заторможен, кожные покровы бледные, при аускультации в легких влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. При сборе анамнеза выяснено, что пациент вернулся 7 дней назад из командировки из заграницы, в которой проживал в гостинице. Какой диагноз можно предположить у данного пациента? Какой возбудитель является причиной данного заболевания? Чем вы обосновываете свое мнение? Какие методы диагностики необходимо провести для подтверждения диагноза?

2. Пациентка 25 лет обратилась к врачу с жалобами на лихорадку 37,8ºС в течение 2 дней, заложенность носа, першение в горле и сухой кашель. При сборе анамнеза выяснено, что пациентка в течение 5 лет посещает бассейн 3 раза в неделю, последний раз посещение бассейна было 2 дня назад. Пациентка отмечает, что подобные симптомы появляются около 5 раз в год. Какое заболевание можно заподозрить? Кто является его возбудителем? Какой превалирующий путь передачи данного патогена? Какие факторы риска предрасполагают к инфекции, вызванной данным возбудителем? Перечислите эпидемиологические особенности, характерные для *L. pneumophila.*В каких клетках наблюдается персистирование возбудителя?

Haemophilus influenzae

Общие сведения

H. influenzae – факультативно-анаэробные, мелкие, грамотрицательные, неподвижные, неспорообразующие, овоидные или палочковидные бактерии обычно менее 1 мкм в ширину и различные по длине, способные образовывать пары или короткие цепочки. Имеют пили. Отдельные вирулентные штаммы способны продуцировать капсулу. Наиболее известные как возбудители инфекций дыхательных путей у детей и пожилых людей. Могут становиться причиной пневмоний и бронхитов, а также синуситов, септицемий, менингитов.

Для культурального выделения практически всех штаммов необходимо добавление дополнительных факторов роста в питательные среды, а именно протопорфирина IX (фактор X) и НАД или НАДФ (фактор V). Более эффективно культивируются при повышенном содержании атмосферного CO_2. При росте образуют слизистые, крупные, круглые, радужные S-формы колоний сероватого цвета, характерные для капсульных штаммов, или же бескапсульные, более мелкие, полиморфные, мелкозернистые колонии с неровными краями (R-формы). В среднем для появления видимого роста необходимо двое суток. Иногда для колоний *H. influenzae* бывает характерно довольно интересное явление, которое носит название «феномен сателлита», что подразумевает наличие роста колоний вокруг колоний других микроорганизмов, дающих зоны гемолиза и, соответственно, продуцирующих гемин и НАД/НАДФ.

Обладают каталазной и цитохромоксидазной активностью. Отсутствует бета-галактозидазная активность и гемолитическая активность, что является дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить данные микроорганизмы от других представителей рода *Haemophilus*. Способны ферментировать глюкозу.

В антигенном строении наиболее важное значение имеют капсульные и соматические антигены. Наиболее принципиальное разделение данных возбудителей проводится по факту наличия или отсутствия капсулы. По данному признаку микроорганизмов делят на две разные группы:

1) Капсульные (типируемые) – в зависимости от представительства полисахаридов капсулы *H. influenzae* подразделяется на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f). Принадлежность к конкретному серотипу может быть определена с помощью применения специфических иммунных сывороток. Считаются наиболее вирулентными представителями вида, вызывающими наибольшее число тяжелых инвазивных инфекций.

2) Некапсульные (нетипируемые) – характеризуются отсутствием капсулы и, соответственно, капсульных антигенов. В связи с неспецифичностью строения

соматических антигенов (ЛПС), для дифференциации данных штаммов используются биотипирование, основанное на биохимических особенностях возбудителей, а именно на определении наличия или отсутствия индолообразования, уреазной активности и способности декарбоксилировать орнитин. В зависимости от распределения данных признаков выделяют 8 биотипов. В аспекте инфекций респираторного тракта наиболее актуальным является биотип I, для которого характерно наличие всех перечисленных признаков.

Эпидемиология

Преимущественно передается воздушно-капельным путем как от больных людей, так и от носителей. Вне организма человека возбудитель крайне неустойчив. Чувствителен к нагреванию и основным, применяемым на практике, дезинфектантам. Погибают под действием прямых солнечных лучей, при нагревании, при температуре 55 °С.

Часто являются нормальными обитателями верхних дыхательных путей, в особенности ротоглотки, где частота их носительства варьируется от 35 до 80% в разных странах. Наиболее широким представительством *H. influenzae* отличается детская популяция (распространенность может составлять вплоть до 90%). Уже на первом году жизни фиксируется повышенная численность гемофильной палочки в респираторном тракте. Также данные микроорганизмы (в особенности нетипируеые штаммы) могут колонизировать и нижние дыхательные пути, что, впрочем, наиболее характерно для пациентов с ХОБЛ или муковисцидозом.

К наиболее восприимчивым к гемофильным пневмониям и бронхитам относятся такие группы населения как, с одной стороны, дети (в особенности, имеющие гипотрофию и иммунодефицитные состояния), а с другой стороны – пожилые люди (в особенности курящие, имеющие различные сопутствующие патологии и иммунодефицит). Примерно в 10-20% случаев *H. influenzae*становится причиной внутрибольничной пневмонии, около 5% случаев – внебольничной (у детей возрастной группы от 6 месяцев до 6 лет – до 10%, а у детей с хроническими рецидивирующими заболеваниями легких – до 70%). Также является одной из главных причин обострения хронического бронхита во всех возрастных группах.

Патогенез

Первичным звеном в патогенезе является колонизация носоглотки. Для некапсульных штаммов *H. influenzae* частохарактерно существование в данном локусе в качестве комменсалов. Капсульные штаммы могут быть связаны с бессимптомным носительством в среднем у 2% популяции. Чаще они связаны с относительно быстрым развитием системных осложнений в связи с высокой способностью к инвазии и гематогенным распространением. Некапсульные штаммы вызывают локальные

воспалительные изменения в дыхательных путях в слизистой оболочке и подслизистой основе.

При сопутствующих заболеваниях дыхательной системы и иммунодефицитных состояниях возможно проникновение возбудителей в нижний респираторный тракт путем аспирации отделяемого носоглотки.

Наиболее значимым фактором патогенности является **капсула**, которая определяет защиту *H. influenzae* от иммунного ответа хозяина, а также возможность тяжелых инвазивных инфекций с различными системными осложнениями. Кроме того, стоит отметить **пили, IgA-протеазу, эндотоксин**.

Также одним из недооцененных предполагаемых факторов патогенности является возможность возбудителя к межэпителиальной инвазии и внутриклеточному паразитированию в альвеолярных макрофагах.

H. influenzae обладает несколькими стратегиями уклонения от факторов неспецифической и специфической резистентности хозяина. Например, микроорганизм способен вырабатывать факторы, которые подавляют функцию мерцательного эпителия (**белок D, протеинкиназа Cε**). Еще одни механизмом выживания в организме человека является устойчивость к воздействию компонентов комплемента (изменения в ЛПС, фосфатидилхолине, сиаловой кислоте и других белках внешней мембраны, таких как P2, P5 и P6, и выработка медиаторов, подавляющих комплемент, в том числе усиливающих действие C4BP, фактора H и витронектина). Также было описано, что гемофильная палочка вызывает апоптоз альвеолярных клеток II типа и подавляет секрецию антимикробных пептидовреспираторными эпителиоцитами.

Через взаимодействие с толл-подобными рецепторами эпителиальных клеток *H. influenzae* стимулирует выделение таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-8 и TNF-α.

Неспецифичный клеточный иммунный ответ на гемофильную палочку преимущественно опосредован альвеолярными макрофагами как клетками первой линии при хроническом воспалении, в то время как при острых обострениях в основном функционируют нейтрофилы.

Поскольку *H. influenzae* часто является причиной хронических респираторных инфекций, адаптивный иммунный ответ играет ключевую роль в определении исхода заболеваний. Интерпретация адаптивного иммунитета осложняется присутствием данных микроорганизмов в качестве комменсалов в верхних дыхательных путях, в связи с чем у большинства пациентов обнаруживаются специфические антитела к этому патогену.

Гуморальный ответ характеризуется продукцией антител к широкому ряду антигенов

патогена, в том числе к компонентам ЛПС и белкам внешней мембраны, что играет первостепенную роль в предотвращении системных инфекций. Примечательно, что в первые два месяца жизни новорожденного заболеваемость гемофильными инфекциями не фиксируется вследствие пассивной иммунизации материнскими IgG.В клеточном ответе превалирует пролиферация лимфоцитов популяции Th-1.Для обострений хронических гемофильных инфекций, в частности при ХОБЛ, характерно инфицирование новыми штаммами *H. influenzae* и образованием к ним новых антител («гипотеза штммов») и смещением клеточного ответа в сторону Th-2 типа. Более подробно микробиологически и иммунологические особенности хронических обструктивных заболеваний будут рассмотрены в одном из следующих разделов.

Клиническая картина

Инфекций дыхательных путей, вызванная *H. influenzae,* может проявляться пневмонией (чаще по типу бронхопневмонии) или бронхитом (в том числе обострениями хронических бронхитов). Характерны постепенное начало заболевание, умеренная лихорадка, кашель с гнойной мокротой. Как правило нетипируемые штаммы вызывают бронхит, а типируемые (в особенности тип b) – пневмонии, в том числе с осложнениями в виде бактериемии, септического артрита, эндокардита, менингита.

Диагностика

При бактериоскопическом исследовании материала (мокроты) возможно выявление плеоморфных грамотрицательных коккобацилл.

Бактериологическое исследование проводят с применением шоколадного агара. Идентификацию выделенных культур проводят по определению потребности в факторах V и X, отсутствию бета-галактозидазной активности и зон гемолиза. Также возможна сероидентификация с помощью латекс-агглютинации, коагглютинации со стафилококковым протеином, реакции преципитации и встречного иммуноэлектрофорезаспомощью диагностических сывороток. Наибольшее значение имеет выявление капсульных штаммов типа b с помощью препаратов, содержащих антитела к полисахаридам капсулы.

Серодиагностика с помощью РПГА или ИФА имеет ретроспективное значение и используется для эпидемиологического мониторинга.

Лечение

Возбудители отличаются крайне высокой распространенностью резистентности к антибиотикам из группы пенициллинов, что обусловлено природной продукцией бета-лактамаз. Препаратами выбора являются ингибиторзащищенные пенициллины (амоксиклав), цефалоспорины III-IV поколения (цефотаксим, цефепим), хлорамфеникол,

фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Профилактика

Применяются конъюгированные вакцины на основе капсульного полисахарида *H. influenzae* типа b, в качестве белкового носителя содержащие как правило столбнячный анатоксин.

В качестве мер неспецифической профилактики прибегают к выявлению и лечению больных лиц, предотвращение контакта больных людей с детьми младше 4 лет. Также используют химиопрофилактику рифампицином, которая рекомендуется для всех бытовых контактов при следующих обстоятельствах:

- бытовой контакт у ребенка младше 4 лет, который является неиммунизированным или не полностью иммунизированным;

- бытовой контакт у ребенка в возрасте до 12 месяцев, который не получил первой дозы вакцины;

- бытовой контакт у ребенка с ослабленным иммунитетом, независимо от наличия Hib-иммунизации.

Список использованной литературы

1) Jalalvand F, Riesbeck K. Haemophilus influenzae: recent advances in the understanding of molecular pathogenesis and polymicrobial infections. Curr Opin Infect Dis. 2014;27(3):268-74. doi: 10.1097/QCO.0000000000000056.

2) Jalalvand F, Riesbeck K. Update on non-typeable Haemophilus influenzae-mediated disease and vaccine development. Expert Rev Vaccines. 2018 Jun;17(6):503-512. doi: 10.1080/14760584.2018.1484286.

3) Khattak ZE, Anjum F. Haemophilus influenzae Infection. 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965847.

4) King PT, Sharma R. The Lung Immune Response to Nontypeable Haemophilus influenzae (Lung Immunity to NTHi). J Immunol Res. 2015;2015:706376. doi: 10.1155/2015/706376.

5) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp. doi:10.1128/9781555817381

6) Moghaddam SJ, Ochoa CE, Sethi S, Dickey BF. Nontypeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:113-23. doi: 10.2147/COPD.S15417. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21407824; PMCID: PMC3048087.

7) Nguyen SMT, Reji MA, Haque A, Krishnaswamy G. Recurrent pneumonia related

to a Haemophilus influenzae-specific antibody deficiency and its alleviation by vaccination. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Jul;129(1):106-107. doi: 10.1016/j.anai.2022.03.032. Epub 2022 Apr 9. PMID: 35405359.

8) Tran XD, Hoang VT, Dao TL, Marty P, Gautret P. High Prevalence of Non-typeable Haemophilus influenzae and Haemophilus haemolyticus Among Vaccinated Children with Community-Acquired Pneumonia in Vietnam. J Epidemiol Glob Health. 2024 Jun;14(2):498-501. doi: 10.1007/s44197-024-00195-8.

9) Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. Clin Microbiol Rev. 2021 Jun 16;34(3):e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34076491; PMCID: PMC8262803.

10) Smith DK, Kuckel DP, Recidoro AM. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2021 Dec 1;104(6):618-625. PMID: 34913645.

11) Красивский А.В., Ковалев О.Б., Борисова О.Ю., Шамшева О.В., Красивская А.В., Молочкова О.В., Турина И.Е. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы. Детские инфекции.2023;22(4):48-57. doi: 10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57

12) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

13) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

14) Харченко Г.А., Кимирилова О.Г.Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом.Вопросы современной педиатрии.2017;16(3):241-245.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте морфологические особенности *H. influenzae*.
2. Какими культуральными особенностями обладает *H. influenzae*?
3. Перечислите биохимические свойства *H. influenzae*.
4. Назовите группы *H. influenzae* в зависимости от наличия капсулы и дайте характеристику каждой группы.
5. Какие группы населения наиболее восприимчивы к инфекциям дыхательных путей,

вызванных *H. influenzae*?

6. Перечислите факторы патогенности *H. influenzae*, опишите их механизмы действия.

7. Какие методы диагностики инфекции, вызванной *H. influenzae*, используются в современной медицине?

8. Какие препараты эффективны при инфекции, вызванной *H. influenzae*?

9. Перечислите методы неспецифической и специфической профилактики заболеваний, обусловленных *H. influenzae*.

Тестовые задания

1. Выберите характеристики, подходящие для микроорганизма *H. influenzae*:

А) грамположительный

Б) подвижный

В) грамотрицательный

Г) неподвижный

Д) образует капсулу

Е) анаэроб

Ж) факультативный анаэроб

З) имеет палочковидную или овоидную форму

2. Факторами патогенности *H. influenzae* являются:

А) капсула

Б) эндотоксин

В) гемолизин

Г) пили

Д) IgA-протеаза

Е) энтеротоксин

3. Для культивирования *H. influenzae* используют следующую питательную среду:

А) среда Клауберга

Б) желточно-солевой агар

В) кровяной агар

Г) «шоколадный» агар

Д) висмутовая среда

4. Опишите характер роста *H. influenzae* на питательной среде:

А) крупные, сероватые слизистые микроколонии с неровными краями в виде «битого стекла»

Б) колонии S-формы, слизистые, крупные, круглые, радужные, сероватого цвета

В) сухие, морщинистые, крошащиеся, возвышающиеся колонии желтовато-кремового цвета с неровными изрезанными краями

Г) мелкие, врастающие в среду колонии с приподнятым центром, похожие на яичницу-глазунью

Д) плоские, красные колонии средней величины с темным металлическим блеском

Е) колонии R-формы, мелкие, полиморфные, мелкозернистые колонии с неровными краями

5. Какие дополнительные факторы роста необходимо добавлять в питательные среды для культурального выделения гемофильной палочки:

А) протопорфирин IX (фактор X)

Б) НАД или НАДФ (фактор V)

В) сыворотка крови

Г) витамины

Д) фосфолипиды

6. Специфическим методом профилактики против гемофильной инфекции является:

А) вакцина АКДС

Б) АДС-М анатоксин

В) столбнячный анатоксин

Г) пенициллины

Д) вакцина БЦЖ

Е) Hib-вакцина

7. Преимущественный путь передачи гемофильной инфекции:

А) пищевой

Б) воздушно-капельный

В) воздушно-пылевой

Г) контактно-бытовой

Д) водный

8. Гемофильная палочка является причиной:

А) пневмонии

Б) бронхита, в том числе обострения хронических бронхитов

В) септического артрита, эндокардита

Г) отитов

Д) синуситов

Е) уретритов

Ж) кишечной инфекции

9. К методам диагностики гемофильной инфекции относятся:

А) бактериоскопический

Б) бактериологический метод с применением шоколадного агара

В) серологический (ИФА, РПГА)

Г) биологический метод

Д) кожно-аллергическая проба с антраксином

10. Для лечения инфекции, вызванной гемофильной палочкой, используют:

А) ингибиторзащищенные пенициллины

Б) пенициллины

В) цефалоспорины III-IV поколения

Г) аминогликозиды

Д) макролиды

Е) противовирусные препараты

Ж) фторхинолоны

Задачи

1. Родители вызвали бригаду СМП в связи с тяжелым состоянием их ребенка 3 лет. Заболевание у него началось 2 дня назад остро с повышения температуры тела до 38^0С, снижения аппетита, сонливости и слабости, малопродуктивного кашля и заложенности носа, головной боли. На 3-й день болезни головная боль усилилась, появилась многократная рвота, лихорадка $39,5^0$С, ребенок стал бояться света. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что он контактировал неделю назад с больным ребенком из группы в детском саду, у которого были симптомы заложенности носа, кашля, слабости. Предположите

возбудителя инфекции, развившейся у ребенка. Как могло произойти развитие инфекции? Какие диагностические методы необходимо использовать для подтверждения диагноза? Каких результатов диагностики следует ожидать? Какова тактика лечения заболевшего ребенка?

2. У ребенка 3 лет заболевание началось остро с повышения температуры тела до $38,5^0$С, слабости, потери аппетита, головной боли, кашля. При рентгенологической диагностикевыявлена очаговая инфильтрация в нижней доле правого легкого. Какое заболевание развилось у ребенка? Какие бактерии могут быть предполагаемым возбудителем заболевания? Как можно идентифицировать возбудителя? Какова тактика лечения пациента? Какой метод специфической профилактики инфекций, вызванных данным возбудителем, существует?

Mycoplasma pneumoniae

Общие сведения

Микоплазмы представляют собой мельчайшие, свободноживущие, неспорообразующие и не имеющие клеточной стенки прокариоты с крайне малым геномом размером 580–2200 кб. Более 200 видов микоплазм были обнаружены в природе, но лишь немногие из них вызывают заболевания у людей. К основным патогенным микоплазмам относятся *Mycoplasma pneumoniae*, *M. genitalium, M. fermentans, M. hominis, M. penetrans, M. pirum* и *Ureaplasma urealyticum*, которые вызывают заболевания дыхательных путей и мочеполовой системы у людей и животных.

Среди патогенных микоплазм *M. pneumoniae* – наиболее распространённый и интенсивно изучаемый вид, так как он же является одним из основных патогенов, вызывающих хронические заболевания дыхательных путей и пневмонию у людей (в особенности у детского населения). Микоплазменная пневмония обычно протекает в лёгкой форме и проходит сама по себе. Однако у некоторых пациентов она может развиться в тяжёлое и опасное для жизни заболевание.

Вследствие отсутствия ригидной клеточной стенки отличаются крайне выраженным полиморфизмом и осмотической уязвимостью. Отличаются повышенной требовательностью к условиям культивирования – растут на средах, обогащенных сывороткой крови, аминокислотами, витаминами, жирными кислотами, фосфолипидами. При росте образуют колонии диаметром примерно 0,1 мм. В литературе форму колоний часто сравнивают с яичницей-глазуньей. Колонии различимы только при микроскопии. Как правило, вырастают через 2-3 недели после посева.

Отличительной биохимической особенностью *M. pneumoniae* является ферментация глюкозы и отсутствие способности разлагать аргинин и мочевину и фосфатазной активности. При взаимодействии с эритроцитами способны вызывать гемолиз и гемагглютинацию.

Антигены в основном представлены мембранными белками, например, белком P1, который, кроме того, является наиболее иммуногенным. Антигены обладают большой вариабельностью.

Эпидемиология

Было установлено, что такой атипичный патоген, как *M. pneumoniae,* является причиной до 40% случаев внебольничной пневмонии в среднем по миру, а у детей дошкольного возраста – до 20%. Путь передачи – воздушно-капельный. В группу риска входят прежде всего дети и подростки (особенно пациенты с первичным гуморальным иммунодефицитом).

Особенности строения микоплазм определяет их устойчивость к препаратам, ингибирующим синтез клеточной стенки. Чувствительны к высокой температуре, хорошо выживают при низком уровне влажности. Чувствительны к дезинфицирующим средства из группы поверхностно-активных веществ.

Патогенез

Ведущим фактором патогенности микоплазм считается их способность **к адгезии.** Для *M. pneumoniae*главным адгезирующим агентом является **белок P1**, соединяющийся с сиалогликопротеинами клеток хозяина.

Отдельные штаммы способны продуцировать белковый **нейротоксин**. Также возбудители обладают **эндотоксином**, способным поражать цилиарный аппарат дыхательных путей, и **фосфолипазой**.

Гемолизины микоплазм ведут к возникновению окислительного стресса в эритроцитах и эпителиоцитах респираторного тракта, что в свою очередь ведет к повышению внутриклеточных ионов кальция и к повреждению клеточной мембраны.

Также возбудитель может обладать нейраминидазной и протеазной активностью. Микоплазмы по своей сути являются мембранными паразитами. На начальной стадии *M. pneumoniae* прикрепляется к бронхиальному эпителию хозяина с помощью терминальных структур, модулирует внутриклеточный метаболизм и вызывает ультраструктурные изменения в инфицированных клетках. Также микроорганизм способен проникать в клетки хозяина, истощать запасы питательных веществ и выделять CARDS-токсин, перекись водорода и супероксидные радикалы, оказывая непосредственное повреждающее воздействие на клетки. В сочетании с ферментами *M. pneumoniae*, липиды, липопротеины, гликолипиды и другие компоненты возбудителя, индуцирующие выработку цитокинов, приводят к возникновению воспалительных реакций, что еще больше усугубляет наносимый ущерб. Всё это приводит к снижению бронхиальной проходимости (чаще всего по механизму бронхоспазма) и, соответственно, снижению дыхательной функции и нарушению работы мукоцилиарного клиренса. Это в свою очередь обуславливает высокий процент смешанных инфекций, вызванных ассоциациями микоплазм с другими микроорганизмами.

Гемолитическая активность микоплазм приводит к повышенно частоте различных сосудистых осложнений, например, тромбозов и васкулитов. Кроме того, по механизму перекрестной реакции с антигенами данных патогенов, организм человека может вырабатывать аутоантитела к собственным эритроцитам – холодовые гемагглютинины. В целом, для микоплазмозов характерны и другие аутоиммунные осложнения, что обусловлено воздействием возбудителей на рецепторный аппарат поражаемых клеток и

последующим изменением их антигенной структуры.

Иммунный ответ на внедрение возбудителя характеризуется прежде всего поликлональной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов, что ведет к выраженным перибронхиальным воспалительным реакциям. Также протективную функцию выполняют секреторные IgA исывороточные иммуноглобулины, появляющиеся через 1-2 недели после заболевания. Для *M. pneumoniae* свойственна способность к иммунному уклонению, что позволяет ей выживать в организме в течение длительного времени и вызывать более серьёзные клинические проявления, а также персистировать даже после клинического выздоровления. Этому особенно способствуют различные нарушения в работе системы комплемента.

Клиническая картина

Респираторные микоплазменные инфекции чаще всего отличаются хроническим рецидивирующим течением, однако могут протекать и остро. Часто их связывают с прогрессированием хронических заболеваний лёгких, в том числе бронхиальной астмы. Микоплазменная пневмония протекает чаще всего по типу интерстициальной или очаговой, сопровождающейся субфебрильной температурой и длительным изнуряющим кашлем, постепенно изменяющимся от непродуктивного до умеренно продуктивного

Помимо тяжёлых заболеваний нижних дыхательных путей, *M. pneumoniae* также вызывает и внелёгочные заболевания и постинфекционные осложнения. Внелёгочные осложнения возникают в коже, почках, желудке, кишечнике, сердце, опорно-двигательном аппарате, мозге, кровеносной системе, что приводит к необычным клиническим симптомам. Проявления со стороны центральной нервной системы являются наиболее распространёнными внелёгочными осложнениями микоплазменной инфекциии могут быть опасными для жизни пациентов. Многие исследования показали, что из-за нетипичных симптомов, отсутствия явных клинических и визуализирующих признаков инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, раннюю стадию инфекции довольно трудно диагностировать.

Диагностика

В качестве материала используют мокроту или лаважную жидкость.

Возможно применение культуральных методов, что позволяет получить чистую культуру для изучения чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам. Условия культивирования *M. pneumoniae* были разобраны выше. Тем не менее, серьезным недостатком классического микробиологического исследования в данном случае является его длительность.

Возможно непосредственное выявление антигенов возбудителя с помощью РИФ, что позволяет провести в диагностику в кратчайшее время, визуализируя клетки возбудителя на

поверхности анализируемых клеток хозяина. Однако данный метод сильно зависит от качества взятия исследуемого материала.

Для выявления микоплазменных инфекций широко применяется серодиагностика с использованием ИФА и РНГА для выявления специфических антител. Пик IgM против микоплазм можно выявить с помощью ИФА через 2-3 недели после заболевания. В сравнении с РНГА, ИФА обладает большей чувствительностью, однако при этом возможны ложноположительные результаты за счет перекрестных реакций с антигенами организма-хозяина.

Высокой чувствительностью в отношении диагностики микоплазмозов обладает ПЦР, которая, с другой стороны, является дорогим и трудозатратным подходом.

Лечение

Большинство штаммов *M. pneumoniae* чувствительны к таким препаратам как тетрациклины, макролиды, фторхинолоны.

Профилактика

Существует только меры неспецифической профилактики, направленные в основном на выявление и ликвидацию источника инфекции, на соблюдение санитарно-гигиенического режима в закрытых коллективах, на поддержание санитарно-гигиенического контроля систем вентиляции.

Список использованной литературы

1) Chen YC, Hsu WY, Chang TH. Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1382-1391. doi:10.3201/eid2607.200017

2) Ding G, Zhang X, Vinturache A, van Rossum AMC, Yin Y, Zhang Y. Challenges in the treatment of pediatric Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183(7):3001-3011. doi:10.1007/s00431-024-05519-1

3) Hu J, Ye Y, Chen X, Xiong L, Xie W, Liu P. Insight into the Pathogenic Mechanism of Mycoplasma pneumoniae. *Curr Microbiol*. 2022;80(1):14. Published 2022 Dec 2. doi:10.1007/s00284-022-03103-0

4) Jiang Z, Li S, Zhu C, Zhou R, Leung PHM. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. Pathogens. 2021;10(2):119. doi:10.3390/pathogens10020119

5) Kim K, Jung S, Kim M, Park S, Yang HJ, Lee E. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2220949. Published 2022 Jul 1.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20949

6) Poddighe D, Demirkaya E, Sazonov V, Romano M. *Mycoplasma pneumoniae* Infections and Primary Immune Deficiencies. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:6343818. Published 2022 Jul 8. doi:10.1155/2022/6343818

7) Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(4):557-565. doi:10.1016/j.jmii.2020.10.002

8) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp. doi:10.1128/9781555817381

9) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп.М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

10) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

11) Орлов А. В., Пашкевич А. А., Гончар Н. В., Борисенко Т. С., Бабаченко И. В., Романюк Ф. П. Бронхоаденит при микоплазменной пневмонии у ребенка: дифференциальная диагностика и лечение. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2019;11(2):71-78. doi: 10.17816/mechnikov201911271-78

12) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

13) Спичак Т.В.. Микоплазменная пневмония у ребенка в чем проблема? Медицинский совет.2018;6:71-76.

14) Эйдельштейн И. А. Mycoplasma pneumoniae - современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023;25(4):332-349. doi: 10.36488/cmac.2023.4.332-349.

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте морфологические особенности *M. pneumoniae*.
2. Опишите культуральные свойства *M. pneumoniae*.
3. Перечислите особенности эпидемиологии при инфекции, вызванной *M. pneumoniae.*
4. Перечислите факторы патогенности *M. pneumoniae*, опишите механизм их действия.

5. Какие причины способствуют возможной персистенции *M. pneumoniae* в организме человека?
6. Перечислите особенности респираторных микоплазменных инфекций.
7. Какие заболевания внелегочной локализации могут возникнуть при микоплазменной инфекции?
8. Перечислите методы диагностики инфекции, вызванной *M. pneumoniae*.
9. Какие лекарственные препараты используются для лечения инфекций, вызванных *M. pneumoniae*?

Тестовые задания

1. Выберите утверждения, подходящие для описания микроорганизма *M. pneumoniae*

А) грамотрицательный

Б) подвижный

В) не имеет клеточной стенки

Г) образует споры

Д) не образует споры

Е) полиморфный

Ж) обладает устойчивостью к препаратам, ингибирующим синтез клеточной стенки

2. Возбудителем микоплазменной пневмонии является:

А) *M. genitalium*

Б) *M. hominis*

В) *Ureaplasma urealyticum*

Г) *M. fermentans*

Д) *M. pneumoniae*

3. Необходимым условием для культивирования *M. pneumonia* на питательной среде является:

А) добавление теллурита в питательную среду;

Б) добавление сыворотки крови, аминокислот, витаминов, фосфолипидов;

В) культивирование на шоколадном агаре;

Г) культивирование на казеиново - угольном агаре;

Д) культивирование на 1% пептонной воде.

4. Биохимическими особенностями *M. pneumoniae* является:

А) ферментирует глюкозу

Б) не разлагает мочевину и аргинин

В) не имеют фосфатазной активности

Г) продуцирует сероводород

Д) имеют фермент катализу

5. Признаки, характеризующие пневмонию, вызванную *M. pneumoniae*:

А) воздушно-капельный путь передачи

Б) контактно-бытовой путь передачи

В) чаще болеют дети и подростки, особенно с первичным гуморальным иммунодефицитом

Г) протекает чаще всего по типу интерстициальной или очаговой пневмонии

Д) высокая контагиозность

Е) сопровождается длительным изнуряющим кашлем, постепенно изменяющимся от непродуктивного до умеренно продуктивного

Ж) влажный кашель появляется на 1 день болезни, сопровождается высокой лихорадкой

З) атипичная пневмония

6. К факторам патогенности *M. pneumoniae* относятся:

А) гемолизины

Б) ботулотоксин

В) белок Р1

Г) энтеротоксин

Д) нейротоксин

Е) фосфолипаза

Ж) жгутики

З) эндотоксин

7. Материалом для диагностики микоплазменной пневмонии является:

А) мокрота

Б) носоглоточная слизь

В) кровь

Г) моча

Д) плевральная жидкость

Е) лаважная жидкость

8. Антибактериальными препаратами, не действующими на *M. pneumoniae*, являются:

А) пенициллины

Б) ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

В) ингибиторы синтеза пептидогликана

Г) ингибиторы синтеза белка

9. На плотных питательных средах *M. pneumoniae* образуют колонии в виде:

А) битого стекла

Б) цветной капусты

В. кружевных платочков

Г) львиной гривы

Д) яичницы глазуньи

10. К методам диагностики инфекции, обусловленной *M. pneumoniae,* относятся:

А) бактериологический

Б) биологический

В) кожно-аллергологический

Г) иммуноферментный анализ

Д) полимеразная цепная реакция

Задачи

1. Пациент 25 лет, обратился в поликлинику к врачу-терапевту с жалобами на повышение температуры до 37,5^{0}С, слабость, потливость, головную боль и сухой кашель в течение недели. Заболел остро после переохлаждения. Вредные привычки: курит в течение 8 лет по 10 сигарет в день. 14 дней назад у пациента заболели ребенок, а потом жена, с жалобами на повышение температуры до 37,9^{0}С, слабость, сухой изнуряющий кашель. У пациента при осмотре в легких дыхание, ослабленное справа, множественные мелкопузырчатые хрипы выслушиваются у угла правой лопатки. Какой диагноз вы предполагаете у пациента? Какова, на ваш взгляд, этиология заболевания? С помощью каких методов исследования можно подтвердить этиологического агента заболевания? Какие лекарственные средства вы будете использовать для лечения пациента?

2. Пациент 23 лет обратился к участковому врачу-терапевту с жалобами на познабливание, недомогание, слабость, головную боль, субфебрильную температуру тела, сухой мучительный кашель, боль в горле. 10 дней назад на работе контактировал с коллегой, имевшим повышение температуры до 38^0С, слабость и першение в горле. Пациент болеет ВИЧ-инфекцией, антиретровирусную терапию принимает непостоянно. У пациента при осмотре в легких жесткое дыхание и сухие хрипы ассиметричны по легочным полям. Выявлены инъекция сосудов склер. Какой диагноз вы можете предположить у пациента? Кто является возможным возбудителем заболевания? Опишите ведущие факторы патогенеза, принимающие участие в развитии данного заболевания. Какие методы исследования необходимо провести пациенту для подтверждения диагноза?

Chlamidophila pneumoniae

Общие сведения

Chlamydophila pneumoniae — облигатный внутриклеточный паразит, являющийсядовольно распространённой причиной респираторных заболеваний человека (чаще всего проявляется в виде пневмонии и бронхита).

Хламидии представляют собой мелкие грамотрицательные неспорообразующие бактерии. Отличительной особенностью является отсутствие пептидогликана в клеточной стенке. Являются АТФ-зависимыми паразитами, так как для существования им жизненно необходимы макроэргические соединения клеток хозяина. Обладают низкой ферментативной активностью, хотя способны, например, метаболизировать пировиноградную кислоту.

Существуют в двух морфологических вариантах:

1) Элементарные тельца – внеклеточная форма, обладающая наиболее выраженными инфекционными свойствами, грушевидным строением, размером приблизительно 0,2-0,3 мкм, красные при окраске по Романовскому-Гимзе

2) Ретикулярные тельца – метаболически активная внутриклеточная форма возбудителя овоидного строения, размером около 0,5-1,5 мкм, синие при окраске по Романовскому-Гимзе

Ввиду внутриклеточного паразитирования не растут на искусственных питательных средах. Возможно культивирование в клеточных культурах.

Антигенная структура представлена группоспецифическим липополисахаридом, одним из самых распространенных белков наружной мембраны MOMP (содержащим как видо-, так и типоспецифические детерминанты), родоспецифические белки Omp2 и Omp3. Выделяют серовары TWAR, AR, FR, CW, среди которых наиболее распространенным является TWAR.

Эпидемиология

C. pneumoniae является причиной 10% случаев внебольничной пневмонии и 5% случаев бронхитов, фарингитов и синуситов. Респираторные инфекции, вызываемые данным возбудителем, варьируются в зависимости от страны и населения. Предполагается, что *C. pneumoniae* связанаи с другими острыми и хроническими респираторными заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь лёгких, астма и рак лёгких. Микроорганизм также связывают с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что описано в нескольких исследованиях.

Передается воздушно-капельным путем. Выделяются от носителей в крайне низких количествах. Устойчивость во внешней среде низкая – возбудители уязвимы к высокой

температуре, ультрафиолетовому излучению, практически всем дезинфицирующим средствам. С другой стороны, микроорганизмы устойчивы к низким температурам и высушиванию.

Пик заболеваемости приходится на осенне-зимний и ранний весенний периоды. Случаи заболевания носят преимущественно спорадический характер, однако частота инфекций может увеличиваться в закрытых коллективах.

Патогенез

C. pneumonia изначальноколонизирует верхние дыхательные пути, вызывая развитиетаких нозологических форм, как фарингит и синусит. При прогрессировании инфекционных заболеваний возбудители попадают в нижний респираторный тракт, становясь причиной бронхитов и пневмоний.

Элементарные тельцапатогена адгезируются наэпителиидыхательных путей (заостренными концами клеток возбудителя). Считается, что превалирующее значение в адгезии имеют белки MOMP и Omp2. Через воздействие на определенные рецепторы микроорганизмы стимулируют клеткихозяина к эндоцитозу. При внедрении в бронхиальную и легочную ткань, а также в эндотелий легочных сосудов и альвеолярные макрофаги, хламидии запускают механизм препятствования слиянию фагосомы с лизосомой, что и обуславливает их внутриклеточное выживание. Важна способность *C. pneumonia* ингибировать апоптоз в инфицированных клетках. Кроме того, хламидии обладают хорошо выраженными адаптивными свойствами в аспекте различных стрессовых для них ситуаций (антибиотикотерапия, дефицит нутриентов и т.д.), что выражается в возможности длительной персистенции хламидийных инфекций.

Далее происходит трансформация элементарных телец в ретикулярные, которые начинают размножаться до того момента, пока не начнут образовываться элементарные тельца нового поколения. В таких формах микроорганизмы выходят из клеток путем экзоцитоза, вызывая их гибель и инициируя тяжелую воспалительную реакцию в легких. Токсины хламидий и продукты распада клеток организма вызывают патологические изменения в различных органах.

Перенесенныйреспираторный хламидиоз не оставляет прочного иммунитета. Специфические IgM начинают синтезироваться через неделю после заболевания. Ведущую роль в развитии иммунного ответа играют Т-лимфоциты. Кроме того, персистирующие формы хламидий, влияя на экспрессию генов хозяина, могут приводить к развитию иммунопатологических реакций.

Клиническая картина

Хламидии являются причиной развитиятак называемых атипичных пневмоний,

которые могут быть вызваны также микоплазмами илегионеллами. Начало заболевания подострое, с субфебрильной лихорадкой. В связи с патогенезом, начальными симптомами являются различные катаральные проявления в носо- и ротоглотке. При вовлечении в инфекционный процесс легочной и бронхиальной ткани усиливается выраженность интоксикации, появляется сухой или влажный приступообразный кашель, иногда напоминающий кашель при коклюше, однако репризы (глубокие свистящие вдохи после серии кашлевых толчков) в этом случае отсутствуют.

Обычно характер пневмонии мелкоочаговый или интерстициальный, ее можно подтвердить рентгенологически. Может купироваться самостоятельно через приблизительно 2 недели, хотя в некоторых случая принимает хронический характер (персистенция в эндотелии и в альвеолярных макрофагах). Возможны бессимптомные или субклинические формы респираторного хламидиоза.

При хроническом течении может развиваться сенсибилизация организма хламидийными антигенами, что может привести уже к развитию астматического обструктивного бронхита.

В научной литературе есть сообщения об обнаружении *C. pneumoniae* в атероматозных бляшках коронарных артерий и аорты, поэтому ученые обсуждают возможность вкладапатогена в развитие атеросклеротических процессов.

Диагностика

Возможно применение сероиндикации возбудителей (РИФ), серодиагностики (выявление специфических IgM при первичных инфекциях и IgG при реинфекциях с помощью ИФА, РПГА, РСК) и ПЦР-диагностика.

Культуральный метод в силу методологических сложностей практически не применяется.

Лечение

Для эрадикации *C. pneumoniae* эффективны антибиотики из групп макролидов и тетрациклинов, что также связано с внутриклеточным паразитированием патогена.

Профилактика

Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая направлена преимущественно на своевременные выявление, изоляцию и лечение инфицированных лиц.

Список использованной литературы

1) Garin N, Marti C, Skali Lami A, Prendki V. Atypical Pathogens in Adult Community-Acquired Pneumonia and Implications for Empiric Antibiotic Treatment: A Narrative Review. Microorganisms. 2022;10(12):2326. doi:10.3390/microorganisms10122326

2) GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Infect Dis. 2024;24(9):974-1002. doi:10.1016/S1473-3099(24)00176-2

3) Georgakopoulou VE, Lempesis IG, Tarantinos K, Sklapani P, Trakas N, Spandidos DA. Atypical pneumonia (Review). Exp Ther Med. 2024;28(5):424. doi:10.3892/etm.2024.12713

4) Hahn DL. Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: Updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk. PLoS One. 2021;16(4):e0250034. doi:10.1371/journal.pone.0250034

5) Jalili M, Nourmohammadi H, Sayehmiri K. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as Two Emerging Risk Factors in Atherosclerosis: Meta-Analysis Study and Systematic Review. Infect Disord Drug Targets. 2022;22(1):e210921196697. doi:10.2174/1871526521666210921121423

6) Ma Y, Sun J, Che G, Cheng H. Systematic Infection of Chlamydia Pneumoniae. Clin Lab. 2022;68(8):10.7754/Clin.Lab.2021.210908. doi:10.7754/Clin.Lab.2021.210908

7) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp. doi:10.1128/9781555817381

8) Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig.* 2022;60(1):56-67. doi:10.1016/j.resinv.2021.09.009

9) Premachandra NM, Jayaweera JAAS. Chlamydia pneumoniae infections and development of lung cancer: systematic review. Infect Agent Cancer. 2022;17(1):11. doi:10.1186/s13027-022-00425-3

10) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

11) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

12) Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II /Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2022. 1152 с.

13) Съемщикова Ю. П., Дудкина М. В.Бондаренко Т. А. Проблемы диагностики и лечения пневмонии хламидийной этиологии на современной этапе. Байкальский

медицинский журнал. 2005;56(S7):113-114.

14) Шаравий А. О., Смирнова С. В., Поликарпов Л. С., Игнатова И. А. Респираторный хламидиоз. Дальневосточный медицинский журнал. 2006;1: 121-125.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие возбудители вызывают хламидийные инфекции? Опишите основные свойства и жизненный цикл хламидий.
2. Как происходит инфицирование хламидиями: какие пути передачи существуют?
3. Опишите особенности патогенеза хламидийной инфекции.
4. Какие клинические проявления характерны для хламидийной инфекции, чем она отличается от острых респираторных инфекций другой этиологии?
5. Какие внелёгочные проявления хламидийной инфекции известны?
6. Какие лабораторные методы диагностики хламидийной инфекции существуют, их значимость в зависимости от начала заболевания?
7. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику респираторного хламидиоза?
8. Каковы принципы лечения хламидийной инфекции?
9. Какие профилактические и противоэпидемические мероприятия необходимо проводить при хламидийной инфекции?

Тестовые задания

1. К характеристикам хламидий относится:

А) грамотрицательные

Б) грамоположительные

В) неспорообразующие

Г) спорообразующие

Д) АТФ-зависимые паразиты

Е) ферментозависимые паразиты

2. Репродукция хламидий происходит:

А) во внешней среде

Б) в цитоплазме эпителиальных клеток

В) на питательных средах

Г) в куриных эмбрионах

Д) в культуре клеток

3. Патогенными для человека хламидиями являются:

А) *C. suis*

Б) *C. trachomatis*

В) *C. pneumoniae*

Г) *C. psittaci*

Д) *C. pecorum*

4. В процессе жизненного цикла хламидии формируют:

А) споры

Б) ретикулярные тельца

В) элементарные тельца

Г) капсулы

Д) цисты покоя

5. Инфекционность хламидий обеспечивают:

А) ретикулярные тельца

Б) элементарные тельца

В) аберрантные формы

Г) инициальные тельца

Д) тельца Бабеша-Негри

6. В лабораторной диагностике хламидиозов используют:

А) выделение чистой культуры хламидий

Б) ПЦР

В) ИФА

Г) окраску по Романовскому-Гимзе

Д) темнопольную микроскопию

7. Для хламидийной инфекции характерно:

А) наличие напряженного пожизненного иммунитета

Б) возможность персистенции возбудителя

В) возможность специфической профилактики

Г) возможность бессимптомного или малосимптомного течения

Д) полиорганность поражения

8. Для лечения респираторного хламидиоза применяют антибактериальные препараты:

А) аминогликозиды

Б) карбопенемы

В) макролиды

Г) цефалоспорины

Д) тетрациклины

Задачи

1. У больного с жалобами на навязчивый, приступообразный кашель, субфебрилитет и общее недомогание диагностирована пневмония. Какие виды хламидий могут быть возбудителями данной патологии? Как могло произойти заражение? Как проводится диагностика? Какие препараты используются для лечения?

Нетуберкулезные микобактерии

Микобактериозы – группа инфекционных заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями (НТМ) с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления, по клиническому течению во многом схожих с туберкулёзом.

Сведения о возбудителях

НТМ являются группой условно-патогенных сапрофитных микроорганизмов, относящихся к порядку *Actinomycetales*, семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*. Представляют собой неподвижные, прямые или слегка изогнутые, аэробные, не образующие спор и капсул палочки. Подобно *Mycobacterium tuberculosis complex* обладают сложноорганизованной клеточной стенкой, содержащей большое количество миколовых кислот, липидов, фосфолипидов, восков. Данные морфологические особенности обуславливают такие свойства НТМ как кислотоустойчивость, невосприимчивость к анилиновым красителям, устойчивость к фагоцитозу.

В настоящее время насчитывается более 200 видов, из которых около 50 являются этиологическими факторами микобактериозов человека различной локализации.

В основе наиболее распространенной классификации НТМ лежат такие признаки, как скорость роста микобактерий на яичных средах (например, на среде Левенштейна-Йенсена) и способность к пигментообразованию (Таблица 5).

Таблица 5. Классификация нетуберкулезных микобактерий.

Классификация НТМ (E. Ranyon, J.M.Grange; 1971 год)		
Группа	**Признаки**	**Представители**
Фотохромогенные	Образуют пигмент на свету	*M. kansasii*, *M. simiae,* M. *marinum*
Скотохромогенные	Образуют пигмент в темноте	*M. scrofulaceum, M. szulgai*
Нефотохромогенные	Не образуют пигментов, либо имеют слабовыраженную окраску колоний	*M. avium*complex, *M. ulcerans*, *M. xenopi*
Быстрорастущие	Не образуют пигмент	*M. abscessus* complex, *M. fortuitum*

Отдельно стоит отметить, что для получения видимого культурального роста первых

трех групп НТМ необходимо более 10 суток (вплоть до нескольких месяцев). Быстрорастущие НТМ дают видимый рост в течение временного промежутка менее 10 дней (в среднем в течение 7 суток).

Представители 1 группы обычно образуют колонии S- или RS-форм, которые чаще всего окрашиваются в различные оттенки желтого цвета благодаря содержанию кристаллов каротина. Скорость роста составляет от 7 до 20 дней. Являются каталазапозитивными бактериями. Встречаются как мезофильные микроорганизмы (*M. kansasii),* так и психрофильные (*M. marinum*). Микроорганизмы 2 группы при темноте будут образовывать желтые колонии, а при воздействии же света – оранжевые или красные. Как правило колонии S-формы. Все представители являются мезофилами. По сравнению с остальными группами обладают менее выраженными патогенными свойствами. Микобактерии 3 группы образуют бесцветные колонии всех возможных форм (S-, RS-, R-). Рост быстрорастущих микобактерий (4 группа) отмечается в виде R- или S-форм и по времени занимает в среднем от 1-2 суток до 7. Из патологического материала выделяются реже, по сравнению с остальными НТМ, однако очень часто вызывают инфекции у иммунокомпрометированных пациентов (после операций и трансплантиций, генетически обусловленные иммунодефицитные состояния) и, кроме того, обладают наиболее выраженной устойчивостью как к противомикробным химиопрепаратам, так и к дезинфектантам.

Эпидемиология

Микобактериозы являются типичными сапронозами. НТМ обитают преимущественно в почве и воде. Заражение НТМ происходит из окружающей среды: чаще всего аэрогенным или контактным механизмом передачи, однако возможно инфицирование также пищевым и водным путями. Особенно значение имеет способность микобактерий колонизировать системы водоснабжения и поддерживать жизнеспособность в данных условиях. Одним из наиболее важных факторов передачи считают насадки для душа, при использовании которых значительно увеличивается риск образования аэрозоля, содержащего НТМ. Это обуславливает высокую частоту передачи данных микроорганизмов. Также часто нетуберкулезные микобактерии колонизируют раковины, краны, диспенсеры для воды, плавательные бассейны

При этом отдельные микобактерии являются строгими обитателями окружающей среды (*M. kansasii*), в то время как другие могут попадать в нее из таких природных резервуаров как птицы (*M. avium*) или рыбы (*M. marinum*). Случаи передачи микроорганизмов от человека к человеку являются крайне редкими, однако данной возможности нельзя исключать при высокой инфицирующей дозе и при значительной иммуносупрессии хозяина. Все чаще в научной литературе сообщаются о случаях передачи

НТМ среди пациентов с муковисцидозом, в особенности во внутрибольничной среде (Таблица 6).

Таблица 6. Основные источники инфицирования НТМ

Бытовая среда	Внутрибольничная среда
➢ Водопроводные системы ➢ Душевые лейки и смесители ➢ Гидромассажные ванны, гидротерапевтические бассейны ➢ Увлажнители воздуха ➢ Садовые и горшечные почвы	➢ Сантехнические системы и системы водоснабжения ➢ Фильтры и нагревательные системы

Наиболее частым возбудителем микобактериозов органов дыхания считается *M. avium*complex (MAC). Следующим по распространенности считается *M. kansasii*, затем идут *M. abscessus* complex (MABSc), *M. fortuitum, M. szulgai, M. simiae, M. xenopi, M. malmoense, M. celatum, M. shimodii.*

В странах южной Европы, а также в Канаде и Великобританиии, *M. xenopi* является второй после MAC причиной легочных инфекций, в то время как в северной Европе вторым после MAC является вид *M. malmoense.* У пациентов с муковисцидозом инфекционные осложнения респираторных путей из медленнорастущих НТМ так же чаще всего вызывает MAC, из быстрорастущих – MABSc.

Стоит отметить, что приблизительно за последние 30 летчастотавыделения НТМ значительно увеличилась. Прежде всего, это обусловлено технологическим развитием медицинской микробиологии и появлением возможностей для более точной диагностики инфекций, вызываемых такой сложной для идентификации группой бактерий.

Патогенез

С точки зрения патологической физиологии взаимодействие НТМ с клетками организма-хозяинаявляется крайне сложным и длительным процессом. Захват нетуберкулёзных микобактерий макрофагами, в общем и целом, схож с защитными реакциями, происходящими при туберкулезе, однако в то же времяон имеет и определённые нюансы, что может быть связано с различиями в строении клеточной стенки. Например, фагоцитоз *Mycobacterium tuberculosis* complex и медленнорастущих НТМ реализуется быстрее, чем захваты быстрорастущих НТМ. Распознавание микобактериальных клеток связано с наличием в клеточной стенке **липоарабиноманнанов (ЛАМ)**, которыеспособны по-разному влиять на факторы врождённого иммунитетав зависимости от особенностей строения остатков арабинозы, входящих в данные молекулы. Маннозные радикалы ЛАМ

ингибируютактивность Т-лимфоцитов, что ведёт к нарушению иммунного ответа. Быстрорастущие микобактерии же имеют ЛАМ с фосфатидилинозитолом, либо же немодифицированные ЛАМ. Считается, что данная вариабельность в строении обуславливает различия в скорости иммунного ответа. После инфицирования макрофагов быстрорастущими НТМ происходит резкое снижение внутриклеточного pH вследствие образования активных форм кислорода, что в свою очередь ведет к размножению возбудителей внутри макрофагов и повреждению клеточных органелл. Таким образом, несмотря на замедленное развитие ответной реакции макроорганизма, быстрорастущие микобактерии вызывают более неблагоприятные и прогрессирующие воспалительные реакции.

Образование **гликопептидной биоплёнки** нетуберкулезными микобактериями способствует маскировке антигенов отфакторов врождённого иммунитета, а также устойчивость к нескольким классам дезинфицирующих средств, в том числе хлор-, ртуть- и альдегидсодержащим.

НТМ способны **индуцировать апоптоз** клеток хозяина посредством активации каспаз, что влияет на возможность их внутриклеточного персистирования.

Так же отдельные НТМ обладают и другими факторами патогенности, схожими с таковыми у туберкулезных микобактерий: например, **ингибирование слияния фагосом с лизосомами, продукция каталазы**.

Для возникновения микобактериозов одним из самых главных условий является снижение резистентности организма. Известен довольно широкий спектр факторов риска, способствующих инфицированию НТМ. Условно данные факторы можно разделить на:

1) анатомические отклонения различной этиологии, без генетических изменений (пневмокониозы, эмфизема, бронхоэктазы);

2) различные аномалии бронхолегочной системыгенетической или иммунной этиологии (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, дефицит альфа-1-антитрипсина);

3) иммунодефициты различной этиологии

При попадании в организм НТМ колонизируют нижние дыхательные пути и альвеолы, где и возникает первичный очаг поражения. Индуцируя апоптоз макрофагов, микобактерии проникают в лимфатические сосуды и попадает в регионарные лимфатические узлы. В дальнейшем происходит гематогенное обсеменение легкого из первичного очага или лимфатических узлов. В пораженных участках образуются участки гранулематозного воспаления, что отражает развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа. В участках специфического воспаления отсутствует казеозный некроз

и отмечается значительное количество эпителиоидных клеток. В тяжелых случаях крайне выражена бактериемия и в органах определяются макрофаги, заполненные микобактериями.

Клиническая картина

По клиническимпроявлениямикобактериозы органов дыхания, как правило, крайне трудно отличить от туберкулеза. Начало заболевания у пациентов чаще всего варьируется от бессимптомного до подострого и постепенного. Острое начало крайне редко наблюдается при микобактериозах и характерно только для отдельных случаев (как правило, для генерализованных форм). НТМ-инфекции могут сопровождаться астеновегетативной дисфункцией (слабость, потливость, повышенная утомляемость, боли в области сердца). Между первым проявлением заболевания и периодом более выраженной симптоматики может быть период кратковременного улучшения состояния. Продромальный период может быть длительным и составлять от нескольких месяцев до нескольких лет, а у некоторых пациентов более 10 лет.

Клиническая картина микобактериозов органов дыхания варьирует от полного отсутствия симптомов до респираторных и общих интоксикационных проявлений разной степени выраженности. Так же как при туберкулезе, в случае НТМ-инфекций выделяют синдром воспалительной интоксикации (недомогание, слабость, субфебрильная лихорадка, ночная потливость, потеря аппетита со снижением массы тела) и бронхолегочные проявления (длительный или периодически возникающий кашель, чаще сухой, иногда со скудной слизистой или слизисто-гнойной мокротой, умеренная одышка при физической нагрузке, иногда эпизоды кровохарканья, боли в грудной клетке). Выраженность клинических проявлений зависит от распространенности поражения легких. При этоммикобактериозы часто сопровождают симптомы, ассоциированные с предшествовавшими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмокониоз, злокачественное образование легкого и т.д.).

В целом при поражении бронхолегочной системы НТМ преимущественно развиваются две формы клинических проявлений:

1) Фиброзно-полостная форма
2) Узловая бронхоэктатическая форма.

Первая характеризуется рубцовыми и полостными изменениями чаще в верхних долях легкого, схожими с поражениями при туберкулезе, которые довольно быстро приводят к деструкции легких и дыхательной недостаточности. Вторая форма проявляется в узловато-бронхоэктатической форме, характеризующейся расширением и образованием рубцов и инфильтратов в средней доле правого легкого и язычке левого легкого,

склонностью к замедленному прогрессированию

Для микобактериозов, вызванных отдельными НТМ, могут быть характерны специфические черты изменений в легких. Например, при инфекциях, причиной которых являются МАС, часто множественные уплотнения и/или бронхоэктазы, полостные образования с фиброзными стенками и одиночные очаговые тени. *M. kansasi* часто обуслвалвивает рентгенологическую картину, идентичную инфильтративному туберкулезу в фазе распада иобсеменения. Для инфекций, вызванных *M. fortuitum*, характерна полиморфная диссеминацию, в т.ч. соднородными фокусами среднего размера, а в случае инфицирования *M. chelonae* – распространенное поражение легких в виде мелко- и среднеочаговой диссеминации часто на фоне усиленного и деформированного легочного рисунка и распространенных бронхоэктатических изменений.

Диагностика

Для диагностики легочных инфекций, вызванных НТМ, помимо клинических критериев существуют микробиологические критерии, к которым относятся (Таблица 7):

- Два или более положительных посева мокроты на НТМ из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата следует повторить исследование на кислотоустойчивые микобактерии и посев)
- По меньшей мере, один положительный посев на НТМБ бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов
- Гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые микобактерии) при положительном посеве на НТМБ, или, по меньшей мере, один положительный посев мокроты, или посев БАЛЖ или промывных вод бронхов на НТМБ

Таблица 7. Диагностические критерии микобактериозов

Группа критериев	**Список критериев**
1) Клинические	➢ Состояние пациента, характеризующееся снижением функции легких без выделения клинически значимых микроорганизмов ➢ Соответствующее исключение прочих возможных диагнозов
2) Рентгенологические	➢ Нодулярные или полостные

Группа критериев	Список критериев
	затемнения на рентгенограмме грудной клетки. ➢ Скан КТ со множественными очаговыми бронхоэктазами и многочисленными мелкими узлами
3) Микробиологические	➢ Положительные результаты выделения культур НТМ из, как минимум, двух образцов откашлянной мокроты с интервалом в 1-2 недели (если результаты образцов являются несимптоматическими, целесообразно повторить мазок накислотоустойчивые бактерии (КУБ) и посев) ➢ Положительные результаты выделения культур НТМ по меньшей мере одного бронхиального смыва или лаважа ➢ Межбронхиальная или иная легочная биопсия с признаками микобактериальной гистопатологии (гранулематозное воспаление или КУБ) и выделение культуры НТМ, а также один или несколько образцов мокроты или бронхиальных смывов с выделением НТМ

При наличии хотя бы одного микробиологического критерия постановка микобактериоза органов дыхания в качестве диагноза считается обоснованным.

Наиболее оптимальным методом диагностики считается микробиологический. Посев материала, предположительно содержащего НТМ, как правило, проводят на среды на яичной основе (Левенштейна-Йенсена, Финн-II) или же используют жидкую питательную среду (Миддлбрук 7H9 - M7H9) для автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Bactec 960).

При микробиологической диагностике при муковисцидозе для выделения НТМ возможно использовать селективный агар для выделения *Burkholderia cepacian* complex.

Возможен рост и на универсальных хромогенных средах (производство BioRad, Condalab), что позволяет выявлять диссоциацию культур (рост в S-форме характерен для изолятов, выделенных из окружающей среды или недавно инфицированных локусов, рост в R-форме – для изолятов от пациентов с хроническим инфицированием легких). В научной литературе есть сообщения о возможности роста НТМ на таких стандартных средах как кровяной и шоколадный агар, что является интересным с практической точки зрения, так как обуславливает возможность выделения микобактерий в непрофильных микробиологических лабораториях.

Основными проблемами в использовании культурального подхода к диагностике микобактериозов являются продолжительные сроки культивирования НТМ и возможность контаминирования образцов сторонней быстрорастущей флорой, подавляющей рост микобактерий. Для решения последней проблемы используют различные способы деконтаминации биологического материала (обработка 10% раствором трехзамещенного фосфорнокислого натрия, 3% серной кислотой, 4% раствором едкого натра, 5% щавелевой кислотой).

Для идентификации НТМ можно использовать биохимические методы (высокая каталазная активность, отсутствие пероксидазной активности, трехдневный тест на арилсульфатазу, отрицательный тест на нитратредуктазу), молекулярно-генетические методы (ПЦР с видоспецифичными зондами, секвенирование консервативных генов hsp65, rpoB), MALDI-ToFмасс-спектрометрию (с использованием дополнительных реагентов для белковой экстракции, таких как муравьиная кислота, и специализированной базы данных референтных микобактериальных масс-спектров).

Дополнительно возможно использовать микроскопию материала с окрашиванием по Цилю-Нильсену для выявления кислотоустойчивых бактерий, а также серологические реакции (РА, РНГА, РНИФ, ИФА, РСК).

Лечение

Лечение микобактериозов достаточно сложное, обусловлено длительной терапией, многокомпонентные схемы этиотропных препаратов нередко плохо переносятся из-за побочных эффектов и являются весьма дорогостоящими. В связи с природной устойчивостью НТМ ко многим антибактериальным препаратам (в том числе к изониазиду) консервативная терапия не всегда приводит к успешному результату даже при многомесячных курсах лечения (например, при микобактериозах, вызванном *M. avium* complex, рекомендуется применение 7 АБП в течение 18 месяцев), в связи, с чем очень часто прибегают к хирургическим методам лечения.

Исходя из довольно серьезной проблемы устойчивости НТМ, большое значение

имеет тестирование возбудителей на резистентность к антибиотикам. В зависимости от результатов исследования применяться могу как фтизиатрические средства (рифампицин, рифабутин, этамбутол), так и классические антибиотики, перечень которых утвержден протоколом Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): линезолид, амоксициллин, имипенем, кларитромицин, миноциклин, тигециклин, тобрамицин, цефалоспорины, триметоприм, доксициклин.

Профилактика

Методы специфической профилактики не разработаны. К методам неспецифической профилактики можно отнести диспансерное наблюдение пульмонологом (терапевтом, врачом общей практики) с целью предупреждения возникновения обострений хронических заболеваний легких; исключение работы в условиях вредного производства;наблюдение инфекциониста и своевременная терапия пациентов с ВИЧ-инфекцией; при наличии аутоиммунного заболевания и медикаментозной иммуносупрессии – предупреждение присоединения микобактериальной инфекции; диспансерное наблюдение пациентов с аномалиями грудной клетки и наследственной генетической предрасположенностью; предупреждение инфекции у лиц пожилого возраста.

Список использованной литературы

1) Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly Growing Mycobacteria. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016

2) Conyers L.E., Saunders B.M. Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects. Front Microbiol. 2024;15:1394220. doi:10.3389/fmicb.2024.1394220

3) Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-i22. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207360

4) Gopalaswamy R., Shanmugam S., Mondal R., Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020;27(1):74. doi:10.1186/s12929-020-00667-6

5) Huang WC, Yu MC, Huang YW. Identification and drug susceptibility testing for nontuberculous mycobacteria. *J Formos Med Assoc*. 2020;119 Suppl 1:S32-S41. doi:10.1016/j.jfma.2020.05.002

6) Johansen M.D., Herrmann J.L., Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of Mycobacterium abscessus. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(7):392-407. doi:10.1038/s41579-

020-0331-1

7) Khare R, Brown-Elliott BA. Culture, Identification, and Antimicrobial Susceptibility Testing of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):743-755. doi:10.1016/j.ccm.2023.06.001

8) Kumar K., Loebinger M.R. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. *Chest*. 2022;161(3):637-646. doi:10.1016/j.chest.2021.10.003

9) Lange C., Böttger E.C., Cambau E., et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. Lancet Infect Dis. 2022;22(7):e178-e190. doi:10.1016/S1473-3099(21)00586-7

10) Loret JF, Dumoutier N. Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. Int J Hyg Environ Health. 2019;222(4):628-634. doi:10.1016/j.ijheh.2019.01.002

11) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC:American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp.doi:10.1128/9781555817381

12) Porvaznik I, Solovič I, Mokrý J. Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy. Adv Exp Med Biol. 2017;944:19-25. doi:10.1007/5584_2016_45

13) Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res*. 2020;152(3):185-226. doi:10.4103/ijmr.IJMR_902_20

14) UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of bronchoalveolar lavage, sputum and associated specimens. Issue no: 3.5. Standards Unit, Microbiology Services, Public Health England, 2019. 38 pp.

15) Герасимова Е. Н., Исматуллин Д. Д., Лямин А. В., Жестков А. В. Общая характеристика, особенности культивирования и антибиотикорезистентности представителей *Mycobacterium fortuitum* group. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(4):223-228. doi:10.51620/0869-2084-2021-66-4-223-228

16) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп.М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

17) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

18) Клепак Н.В, Коваленко А.Н. Нетуберкулезные микобактерии. Университетская Клиника. 2017;3(24):98-101.

19) Лямин А.В., Жестков А.В., Исматуллин Д.Д., Ковалев А.М. Лабораторная диагностика микобактериозов. Вестник современной клинической медицины.

2017;10(1):29-35. doi:10.20969/ VSKM.2017.10(1).29-35.

20) Фазылов В.Х., Петров И.В., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Амирова Т.Х. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021;10(3);118-126. doi:10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126

Вопросы для самоконтроля

1. Охарактеризуйте группу нетуберкулезных микобактерий.
2. Какие признаки лежат в основе классификаций нетуберкулезных микобактерий?
3. Назовите возможные источники инфекции и механизмы заражения микобактериозами.
4. Какими патогенетическими факторами обладают нетуберкулезные микобактерии и в чем разница в патогенетических свойствах быстрорастущих и медленнорастущих микобактерий?
5. Назовите факторы риска, способствующие инфицированию микобактериями.
6. Какие формы клинических проявлений развиваются при поражении бронхолегочной системы нетуберкулезными микобактериями?
7. Какие микробиологические критерии выделяют в диагностике легочных инфекций, вызванных нетуберкулезными микобактериями?
8. Какие питательные среды используются для культивирования микобактерий?
9. Какие проблемы лечения микобактериозов существуют и можно ли их преодолеть?

Тестовые задания

1. Какой параметр является основным дифференциально-диагностическим признаком при микроскопии:

А) кислотоусточивость

Б) наличие спор

В) наличие капсулы

Г) морфология клетки

Д) подвижность

2. Выберите признаки, которые лежат в основе классификации НТМ

А) скорость роста на искусственных питательных средах

Б) морфологические признаки

В) способность образовывать пигмент

Г) надичие условий, необходимых для пигментообразования

Д) биохимические признаки

3. Каким основным механизмом реализуется передача НТМ:

А) аэрозольным

Б) трансмиссивным

В) контактным

Г) фекально-оральным

Д) артифициальным

4. Что в окружающей среде является основными резервуарами НТМ

А) воздух

Б) вода

В) почва

Г) животные

Д) растения

5. Основным фактором передачи НТМ в лечебных учреждениях является

А) медицинские инструменты

Б) лекарственные средства

В) водопроводная вода

Г) медицинское оборудование

6. НТМ могут вызывать следующие формы эпидемического процесса

А) пандемии

Б) вспышки

В) эпидемии

Г) псевдоэпидемии

7. Выберите основной метод окраски НТМ:

А) Грам

Б) Нейссер

В) Ожешко

Г) Циль-Нильсен

Д) Романовский

8. Выберите основные среды для культивирования НТМ

А) Левенштейна-Йенсена

Б) Мясопептонный агар

В) среды Левина, Плоскирева, Эндо

Г) Кровяной агар

Д) Финна

Е) Миддлбрук

9. Укажите представителей медленнорастущих НТМ

А) *M. avium*

Б) *M. abscessus*

В) *M. fortuitum*

Г) *M. kansasii*

Д) *M. gordonae*

10. Укажите представителей быстрорастущих НТМ

А) *M. avium*

Б) *M. abscessus*

В) *M. fortuitum*

Г) *M. kansasii*

Д) *M. gordonae*

Задачи

1. К врачу-пульмонологу обратился пациент с жалобами на продуктивный кашель в течение последних шести месяцев, ночную потливость, утомляемость, потерю веса. Основным заболеванием пациента является ХОБЛ, по поводу которой пациент получает соответствующую терапию. При рентгенологическом обследовании у пациента обнаружены признаки множественных очаговых образований в верхних долях обоих легких. При микроскопическом исследовании мокроты были обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы в трех пробах. При исследовании на МТВс все результаты отрицательные. Врач предположил диагноз: «Микобактериоз легких». На основании каких данных сделано такое предположение? Какие виды нетуберкулезных микобактерий могли вызвать заболевание с учетом анамнестических данных? Предложите алгоритм лабораторной диагностики в данном случае.

Клебсиеллы (*Klebsiella spp.*)

Общие сведения

Род *Klebsiella* является частью семейства *Enterobacteriaceae*. В настоящее время *Klebsiella* spp. включает в себя большое разнообразие видов: *K. pneumoniae* (наиболее клинически значимый представитель) и другие виды (*K. aerogenes, K. africana, K. electrica, K. granulomatis, K. grimontii, K. huaxiensis, K. indica, K. michiganensis, K. oxytoca, K. pasteurii, K. quasipneumoniae, K. spallanzanii, K. variicola*), которые в среднем имеют 90% нуклеотидной идентичности с *K. pneumoniae.* Вид *K. pneumoniae* состоит из трех подвидов: *K.* subsp. *pneumoniae*, *K.* subsp. *ozenae*, *K.* subsp. *rinoscleromatis*. Существуют 2 варианта *K. pneumoniae:* гипервирулентные (hvKPs) и «классические» (cKPs)штаммы. С 1980-х годов появились hvKP штаммы *K. pneumoniae*. Первое описание гипервирулентного штамма было дано в Тайване, когда он вызвал у пациента пневмонию, осложненную абсцессом печени, менингитом и эндофтальмитом. Этот штамм был назван гипермукоидным из-за образования толстой полисахаридной капсулы. Гипермукоидный фенотип обусловлен уникальной плазмидой. Однако не все представители hvKP имеют гипермукоидный фенотип. Распространенность hvKp штаммов среди *K. pneumoniae* варьируется от 12 до 45%.

Представители вида *K. pneumoniae* – короткие, толстые, неподвижные грамотрицательные палочки, образующие в отличие от других энтеробактерий полисахаридные капсулы. Не образуют спор. Располагаются единично, парами или короткими цепочками. *K. pneumoniae* входит в группу серьезных жизнеугрожающих патогенов – ESKAPE.

У людей *K. oxytoca* является представителем нормальной микробиоты кишечника и была обнаружена в кале у 8–10 % здоровых взрослых людей с помощью методов культивирования. Она обнаруживается на коже и в ротоглотке. Одновременно является важным патогеном для человека, вызывающим широкий спектр инфекций, от легкой диареи до бактериемии и менингита, а также вызывающим вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Распространенность данного микроба составляет от 2 до 24%. *K. oxytoca* – это не отдельный вид, а комплекс, включающий *K. grimontii, Klebsiella huaxiensis, Klebsiella michiganensis, K. oxytoca, Klebsiella pasteurii и Klebsiella spallanzanii. Особенностью,* характерной только для *K. oxytoca, является* выработка двух различных цитотоксинов: тилимицина и тиливаллина, которые приводят к патологическим изменениям в кишечнике. Тилимицин подавляет рост комменсальных бактерий. Кроме того, действие тилимицина определяется по подобию генотоксина, поскольку его взаимодействие с

дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) активирует механизмы восстановления повреждений в культивируемых клетках и вызывает разрыв цепей ДНК и увеличение количества повреждений в энтероцитах кишечника у мышей, зараженных бактериями. Таким образом, условия в просвете кишечника, способствующие синтезу тилимицина, могут способствовать снижению микробной конкуренции за счет токсинов, что позволяет *K. oxytoca* вытеснять из ниши кишечной микробиоты представителей комменсалов.

K. variicola была обнаружена в растениях и клинических изолятах. Подобно фенотипам, наблюдаемым у *K. pneumoniae*, выделяют классические, гипермукоидный и гипервирулентный штаммы *K. variicola*. Недавние исследования штаммов данного вида продемонстрировали наличие штаммов, продуцирующих карбапенемазу и устойчивых к колистину. Это создает потенциальный резервуар генов с множественной лекарственной устойчивостью.

Klebsiella spp. нетребовательны к питательным средам, за исключением *K. granulomatis*, который на искусственных питательных средах растет плохо, поэтому его культивируют в желточном мешке куриного эмбриона. На жидких питательных средах образуют диффузное помутнение. На плотных питательных средах образуют блестящие выпуклые слизистые колонии. Оптимальная температура роста 35 – 37°С, pH 7,2. На твердых питательных средах образуют S-, R-формы колоний.

Klebsiella spp. расщепляют лактозу, поэтому относятся к группе колиформных бактерий. Являются хемоорганотрофами, оксидаза-отрицательными и каталаза-положительными бактериями. Метаболизируют лактозу, сахарозу, L-арабинозу, мальтозу, D-маннозу, трегалозу. Также восстанавливают нитриты до нитратов, образуют кислоту и газ. Не продуцируют сероводород. Для *K. oxytoca* характерна продукция индола.

Klebsiella spp. устойчивы к факторам окружающей среды, могут длительно сохраняться в почве, воде, помещениях. В молочных продуктах выживают и размножаются при хранении их в холодильниках. При нагревании погибают уже при температуре 65°С, чувствительны к растворам обычных дезинфектантов.

Эпидемиология

Представители рода *Klebsiella* широко распространены в природе, встречаются в почве, воде и на поверхности растений. У людей *K. pneumoniae* входит в состав условно-патогенной микробиоты кишечника, верхних дыхательных путей и влагалища, обнаруживается на кожных покровах и слизистых оболочках. Но колонизация может перерасти в инфекцию, особенно при сопутствующих заболеваниях у пациентов (при иммунодефицитных состояниях, сахарном диабете, после трансплантации органов и

тканей, приеме глюкокортикостероидов и т.д.). *K. pneumoniae* является частой причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в том числе пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока. Часто клебсиеллезные инфекции развиваются у пациентов, находящихся в критических состояниях в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Клебсиеллез является антропонозной инфекцией. Источник инфекции — больные и носители. Заражение происходит через респираторные пути.

Патогенез

Полисахаридная капсула является одним из важнейших факторов патогенности *Klebsiella* spp., так как она обладает антифагоцитарной активностью, защищает бактерию от взаимодействия с антителами и факторами системы комплемента. Капсула находится снаружи бактериальной клетки, прикреплена к внешней мембране. На основании серологического тестирования идентифицировано 77 типов капсул. Бескапсульные штаммы *Klebsiella* spp. менее вирулентны, чем изогенные капсульные изоляты. Кроме того, капсульные штаммы слабо стимулируют выработку молекул ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α, молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM1), что приводит к снижению скорости миграции нейтрофилов в очаг воспаления.

Полисахариды клеточной стенки представлены О- и К-антигенами. Известно около 12 О-антигенов и 85 К-антигенов. Серологическая идентификация *Klebsiella* spp. основана на их антигенных различиях. Наибольшее число О- и К-антигенов содержат *K. pneumoniae.* **Липополисахарид** (ЛПС), называемый эндотоксином, является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий. ЛПС обеспечивает структурную целостность бактериальной клетки и защищает ее мембрану от агрессивных воздействий окружающей среды. С действием ЛПС на организм человека связаны объективные клинические симптомы интоксикации.

Важным фактором патогенности *Klebsiella* spp., необходимым для адгезии к клеткам хозяина, являются **пили (фимбрии).** Пили – это нитевидные структуры, отходящие от поверхности бактериальной клетки. У *K. pneumoniae* встречаются два распространенных типа пилей: пили типа 1 и пили типа 3. Считается, что пили типа 1 способствуют реализации патогенности благодаря способности прилипать к слизистым оболочкам или эпителиальным тканям. Пили типа 3 также прилипают к поверхностям клеток, но, что важно, являются сильными промоторами образования биопленки. Считается, что оба типа пилей играют роль в колонизации мочевых катетеров, что приводит к катетер-ассоциированным инфекциям мочевыводящих путей.

У представителей рода *Klebsiella* есть способность к синтезу **сидерофоров** – высокоафинных, низкомолекулярных железохелатирующих молекул, секретируемых

различными бактериями для обеспечения процессов жизнедеятельности. Чем больше сидерофоров экспрессирует бактериальная клетка, тем более успешно происходит колонизация в организме человека. *K. pneumoniae* продуцирует 4 сидерофора (энтеробактин, сальмохелин, иерсиниабактин, аэробактин) для секвестрации железа у хозяина. Кроме обеспечения железа для репликации *K. pneumoniae*, синтез сидерофоров изолятами данной бактерии вызывает воспаление и бактериальную диссеминацию.

K. pneumoniae может вырабатывать **термолабильный энтеротоксин**, обладающий цитотоксическим действием. Энтеротоксины стимулируют гиперсекрецию эпителиальными клетками кишечника ионов натрия, калия, хлора, бикарбонат-ионов, что приводит к нарушению водно-солевого баланса и развитию диареи.

K. pneumoniae является микроорганизмом, обладающим множественной лекарственной устойчивостью, за счет нескольких механизмов: продукции расширенного спектра β-лактамаз, утраты восприимчивых внешних белков мембраны, изменения мишени, образования биопленки, эффлюксного насоса. В последние годы широкое использование карбапенемов в клинической практике увеличило резистентность к карбапенемам у *K. pneumoniae*. Первичным механизмом устойчивости к данному классу антибактериальных препаратов является продукция ферментов (β-лактамаз), которые разрушают структуру β-лактамного кольца антибиотиков данной группы.

Продукция β-лактамаз кодируется на генетическом уровне. Следует учитывать, что ген устойчивости расположен не только в геноме бактерии, но и в плазмидах. Вследствие этого штаммы *K. pneumoniae*, изначально чувствительные к карбапенемам, могут стать устойчивыми из-за горизонтального переноса генов при бактериальной конъюгации. Карбапенемаза класса А активно гидролизует пенициллины, цефалоспорины I-V поколений, карбапенемы, азтреонам, поэтому терапевтические возможности для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *Klebsiella* spp., ограничены.

Мембрана *Klebsiella* spp. содержит порообразующие белки – **порины**, предназначенные для пассивной диффузии гидрофильных молекул; выделяют три пориновых белка во внешней мембране: OmpK35, OmpK36, OmpK37. Через порины необходимы большинство антибактериальных препаратов попадают внутрь клетки. При нарушении структуры пориновых каналов или их утрате эффективность транспорта антибиотиков снижается, формируется лекарственная устойчивость. Описаны случаи «выключения» генов пориновых протеинов за счет встраивания в них мобильных генетических элементов, делеций небольших участков и делеции целого гена.

Для *Klebsiella* spp. характерно наличие ферментов патогенности: нейраминидазы, ДНКазы, фосфатазы.

Клиническая картина

K. pneumoniae является возбудителем неспецифических инфекций дыхательных путей (бронхитов, пневмоний), органов мочеполовой системы, пищевой токсикоинфекции.

Различные подвиды *K. pneumonia* вызывают достаточно разнообразные поражения воздухоносных путей:

K. pneumoniae subsp. *ozaenae* вызывает озену – хронический атрофический ринит с последующим вовлечением подлежащих костей и образованием зловонных корок. Процесс также может распространяться на глотку, гортань и трахею и приводит к потере обоняния (аносмии).

K. pneumoniae subsp. *rhinoscleromatis* вызывает риносклерому – хроническое гранулематозное заболевание дыхательных путей, характеризующееся образованием плотных инфильтратов, корок и рубцовых стриктур, что приводит к прогрессирующей обструкции носовых ходов и гортани. В запущенных случаях процесс распространяется на трахею и бронхи, что может провоцировать хроническую дыхательную недостаточность. В патогенезе важную роль играет снижение активности клеточного иммунитета и длительное персистирование возбудителя в тканях.

K. pneumoniae subsp. *pneumoniae* – один из основных возбудителей бронхитов и бронхопневмоний. Несколько реже бактерии вызывают пневмонии с преимущественным поражением верхних долей. Приблизительно с одинаковой частотой регистрируют внутрибольничные и внебольничные поражения. Пневмонии чаще развиваются у лиц с хроническими поражениями респираторного тракта (чаще обструктивного характера) либо на фоне общего ослабления организма (ВИЧ, диабет, онкопатологии, длительный прием иммуносупрессоров, алкогольная и/или наркотическая зависимостьи пр.). Характерно выделение мокроты с большой примесью крови типа «смородинового желе». Динамика пневмоний характеризуется активной деструкцией легочной паренхимы с формированием абсцессов, полостей, эмпием и плевральных спаек. Возможно образование гнойных очагов в других органах, чаще в почках, и развитие сепсиса.

Симптомы при инфицировании hvKp штаммами неспецифические, включают лихорадку, озноб, боли в животе, тошноту и рвоту. Наиболее распространенными местами метастатических очагов клебсиеллезной инфекции являются глаза (эндофтальмит), легкие и ЦНС (менингит, абсцесс мозга, эпидуральный абсцесс). Кроме того, у пациентов может быть абсцесс печени, тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей. Реже штаммы hvKp ассоциируются с обсеменением органов брюшной полости и таза, включая простату, почки и селезенку.

Диагностика

Материалом для исследования может быть мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, слизь из носа, гной.

Производят посев материала на дифференциально-диагностические среды – среду Эндо, лактозо-бромтимоловый агар с пенициллином и др. Посевы культивируют при 37°С в течение 18-24 часов. Клебсиеллы образуют большие, выпуклые, влажные и слизистые колонии. Дальнейшее исследование включает в себя посев на «пестрый ряд» и определение ферментативных свойств на агаре Криглера, среде Кларка, среде с мочевиной по Преусу, цитратном агаре Симмонса, фенилаланиновом агаре, средах Гисса с адонитом, инозитом, сорбитов, рамнозой и т.д. Посевы культивируют при 37°С в течение 18-24 часов, после чего проводят оценку биохимических свойств (Таблица 8). При выделении *Klebsiella* spp. из клинического материала, кроме стерильных в норме жидкостей организма, в концентрации 10^5 КОЕ/мл и более, они могут быть заподозрены в качестве этиологического фактора заболевания.

Таблица 8. Дифференциация *Klebsiella pneumoniae* (с подвидами) и *Klebsiella oxytoca* на основе 10 признаков (А.С. Лабинская)

Тест	*K. pneumoniae*			*K. oxytoca*
	ozaenae	*pneumoniae*	*rhinoscleromatis*	
Образование индола	-	-	-	+
Реакция с метиленовым красным	+	+/-	+	+/-
Реакция Фогес-Проскауэра	-	+	-	+
Цитрат Симмонса	+/-	+	-	+
Гидролиз мочевины	-	+	-	+
Утилизация малоната	-	+	+	+
Ферментация дульцита	-	+/-	-	+/-
Ферментация лактозы (образование кислоты)	+/-	+	-	+
Ферментация лактозы (газообразование при 44°)	+	+	+	-
Ферментация мелицитозы	-	-	-	+/-

Современная диагностика клебсиеллезной инфекции помимо выделения и идентификации возбудителя должна включать определение чувствительности к антибиотикам выделенного штамма, а в случае подозрения на внутрибольничную вспышку – его типирование.

Для идентификации *K. pneumoniae* активно применяется молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция). Достоинством ПЦР-диагностики является скорость,

возможность идентификации клебсиелл непосредственно в биологическом материале. Также, используя специальные наборы реагентов, метод ПЦР позволяет определять гены вирулентности *Klebsiella* spp. (генотипическая детекция факторов патогенности).

Важно определять, относится ли изучаемый изолят *Klebsiella* spp. к гипермукоидным (гипервирулентным) штаммам, что помогает прогнозировать тяжесть инфекционного процесса. Гипервирулентность *Klebsiella* spp. фенотипически определяют при помощи положительного «стринг-теста», т.е. способности слизи, зацепленной бактериальной петлей из колонии на кровяном агаре, формировать «нить» длиной более 5 мм.

Лечение

Лечение клебсиеллезной инфекции – сложный и длительный процесс, который включает использование бета-лактамных антибиотиков, фторхинолонов и аминогликозидов. Но режим антибактериальной терапии подбирают, учитывая чувствительность бактериальной культуры к антибиотикам. Лечение также включает в себя патогенетическую и симптоматическую терапию.

Еще один метод этиотропной терапии – фаготерапия – может заменить или дополнить антибактериальную терапию. Препарат лечебно-профилактического бактериофага представляет собой стерильный очистительный фильтр фаголизатов, уничтожающий *K. pneumoniae*. Бактериофаг применяется местно - на очаг воспалительного процесса в виде аппликаций, спрея, раствора.

Профилактика

Специфическая профилактика клебсиеллезной инфекции не разработана. Неспецифическая профилактика заключается в строгом соблюдении правил личной гигиены, соблюдении санитарных норм при хранении и использовании пищевых продуктов, тщательном мытье овощей и фруктов, строгом соблюдении принципов асептики и антисептики в лечебных учреждениях, рациональное использовании антибиотиков.

Список использованной литературы

1) Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of Klebsiella pneumoniae Infection. *Front. Microbiol*. 2021;12:750662. doi: 10.3389/fmicb.2021.750662

2) Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae - clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020;287(3):283-300. doi:10.1111/joim.13007

3) Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of

hypervirulence and carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:26-34. doi:10.1016/j.jgar.2021.02.020

4) Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of Klebsiella pneumoniae. *Front. Cell. Infect.Microbiol.*2018;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004

5) Neog N, Phukan U, Puzari M, Sharma M, Chetia P. Klebsiella oxytoca and Emerging Nosocomial Infections. *Curr Microbiol*. 2021;78(4):1115-1123. doi:10.1007/s00284-021-02402-2

6) Rodríguez-Medina N, Barrios-Camacho H, Duran-Bedolla J, Garza-Ramos U. *Klebsiella variicola*: an emerging pathogen in humans. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):973-988. doi:10.1080/22221751.2019.1634981

7) Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. Klebsiella oxytoca Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0000621. doi:10.1128/CMR.00006-21

8) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

9) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

10) Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном / И. В. Чеботарь, Ю. А. Бочарова, И. В. Подопригора, Д. А. Шагин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 4-19. – DOI 10.36488/cmac.2020.1.4-19

11) Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том первый. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. /Колл. Авторов// Составитель А.С. Лабинская, редактор Н.Н. Костюкова. – М.:Издательство БИНОМ. 2013. – 752 с.:ил.

12) Шамина ОВ, Самойлова ЕА, Новикова ИЕ, Лазарева АВ. *Klebsiellapneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(3):191-197.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите морфологические и культуральные свойства бактерий рода *Klebsiella.*

2. Какова эпидемиология и особенности развития клебсиеллезной инфекции?

3. Какими патогенетическими факторами обладает *K. pneumoniae* и какова их роль в

патогенезе инфекции?

4. Какими механизмами обеспечивается множественная лекарственная устойчивость *K. pneumoniae*?

5. Поражение каких органов и систем может вызвать *K. pneumoniae*?

6. Какие среды используются для культивирования и идентификации *K. pneumoniae*?

7. В каких случаях диагностика клебсиеллезной инфекции включает типирование возбудителя?

8. Как и для чего определяют гипервирулентность *Klebsiella* spp.?

9. Какие препараты этиотропной терапии применяются для этиотропной терапии клебсиеллезной инфекции?

Тестовые задания

1. У человека инфекционные заболевания могут вызывать клебсиеллы следующих видов:

А) *K. oxytoca*

Б) *K. planticola*

В) *K. terrigena*

Г) *K. pneumoniae*

Д) все перечисленные

2. Клебсиеллы могут вызывать у человека следующие заболевания:

А) заболевания нижних дыхательных путей

Б) сепсис, менингит

В) заболевания урогенитального тракта

Г) озена

Д) риносклерома

Е) все перечисленное

3. Для клебсиелл характерно все, кроме:

А) подвижности, образования спор

Б) образования капсулы

В) способности расти на простых средах

Г) способности ферментировать лактозу

Д) наличия эндотоксина

4. Назовите факторы патогенности клебсиелл:

А) капсула

Б) А - белок

В) М - белок

Г) α – гемолизин

Д) эндотоксин

Е) энтеротоксин

5. Опишите характер роста *К. pneumoniae* на пластинчатом агаре:

А) колонии блестящие, слизистые, бесцветные, куполообразные, средних размеров

Б) колонии точечные, прозрачные, окруженные зеленоватой зоной гемолиза

В) колонии мелкие, выпуклые, непрозрачные, с перламутровым оттенком

Г) колонии средних размеров, круглые, выпуклые, пигментированные (белые, желтые, палевые)

6. При микробиологической диагностике заболеваний, вызванных *К.pneumoniae*, основной метод исследования:

А) бактериоскопический

Б) бактериологический

В) серологический

Г) аллергический

Д) биологический

7. Какие питательные среды используют при выделении и идентификации клебсиелл?

А) Эндо

Б) Клиглера

В) среды Гисса

Г) кровяной или «шоколадный» агар

Д) Вильсон-Блера

8. При микроскопии мазка мокроты обнаружены грамотрицательные палочки с закругленными концами, окруженные капсулой. Можно предположить, что это:

А) *Streptococcus pneumoniae*

Б) *Klebsiella pneumoniae*

В) *Coxiella burnetii*

Г) *Mycoplasma pneumonia*

Д) *Neisseria catarrhalis*

9. К характеристикам эпидемиологии клебсиеллезной инфекции относится:

А) является антропонозной инфекцией

Б) является зоонозной инфекцией

В) *K. pneumoniae* - наиболее клинически значимый представитель

Г) клебсиеллы входят в состав условно-патогенной микробиоты

Д) часто развивается при иммунодефицитных состояниях

Е) клебсиеллы быстро разрушаются под воздействием факторов окружающей среды

Задачи

1. Больной Н., 35 лет, направлен на госпитализацию с диагнозом пневмония. Из анамнеза: в последние годы частые простуды, которые длятся месяцами, к врачам не обращался, лечился самостоятельно антибиотиками. Считает себя больным 10 дней. Начало заболевания было похоже на ангину, но температура не снижалась, присоединился кашель, боль в груди, самочувствие резко ухудшилось. По данным физикального обследования поставлен диагноз «двусторонняя пневмония». В посевах мазка из зева обнаружена *Klebsiella pneumonia.* Определите таксономическое положение возбудителя пневмонии и охарактеризуйте его биологические свойства. Перечислите факторы патогенности и их роль в патогенезе инфекции. Объясните, почему внимание врача привлекло частое и бесконтрольное употребление антибиотиков? Охарактеризуйте препараты для лечения и профилактики. Какими методами лабораторной диагностики можно воспользоваться и какие задачи они решают?

ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Общие сведения

Морфологически большинство грибов состоит из ветвящегося мицелия или из отдельных клеток овальной формы. В связи с этим выделяют следующие типы грибов по строению:

- мицелиальный (с септированным или несептированным мицелием);

- дрожжевой;

- псевдомицелиальный (при благоприятных условиях образуют дрожжеподобные клетки, при других обстоятельствах образуют непрочные межклеточные соединения в виду цепочек, напоминающие мицелий)

Другим важным признаком, лежащим в основе классификации грибов, является их способность к половому размножению. Микроорганизмы, способные к половому размножению, воспроизводят себе подобных путем слияния специализированных клеток с последующим образованием гамет, или половых спор.

Бесполое, или вегетативное размножение, происходит несколькими путями:

1) почкованием: из разрыва клеточной стенки материнской клетки выходит почка, которая дает начало новой клетке;

2) фрагментацией: материнская клетка, содержащая несколько ядер, распадается на отдельные части с 1 или 2 ядрами

3) бесполыми спорами. У определенных видов грибов формируются эндогенные споры (**спорангиоспоры**), а у некоторых видов – экзогенные споры (**конидии**). Спорангиоспоры созревают внутри структуры круглой формы, которая носит название спорангий, расположенные в свою очередь на специализированных гифах – **спорангиеносцах** (характерно для зигомицетов). Конидии образуются на терминальных участках гиф, которые называются **конидиеносцами** (характерно для *Aspergillus* spp.).

Также выделяют отдельные типы конидий:

- артроконидии, формируются путем равномерного септирования гиф;
- бластоконидии, образуются в результате почкования;
- хламидоконидии (толстостенные крупные клетки или комплекс мелких клеток);
- склероции, масса клеток с оболочкой, необходимыхдля выживаниягрибов в неблагоприятных условиях;
- микроконидии (одноклеточные)

Существует ряд особенностей в строении отдельных грибов.

Представители рода *Mucor* – довольно распространенные обитатели почвы и

воздуха. Возбудители мукоромикозов легких, головного мозга и других органов. Относятся к отделу *Zygomicota* (зигомикота). Размножение происходит половым путем через образование зигоспор. Возможно, и бесполое размножениес помощью спорангиоспор. Мицелий грибов не разделён перегородками, вверх от мицелия вырастают нити, заканчивающиеся небольшими тёмными точками – спорангиями.

Представители отдела *Ascomycota*, также известные как сумчатые грибы, отличаются наличием таких специфических образований как аски, или сумки. Аски содержат половые споры. В данный отдел входят такие рода как *Aspergillus*, *Penicillium, Pneumocystis*. При этом рода *Aspergillus* и *Penicillium*, в отличие от других сумчатых грибов, размножаются бесполым путем. У аспергиллов на конидиеносцах имеются утолщения, содержащие цепочки спор. Плодоносящие гифы у грибов из рода *Penicillium* морфологически напоминают кисточки.

Также к *Ascomycota* относятся дрожжи и дрожжеподобные грибы. Дрожжи имеют овальную форму и диаметр около 3-15 мкм. Данные микроорганизмы могут размножаться путем почкования или половым путем с образованием аскоспор. Одни из наиболее клинически значимых дрожжеподобных грибов–представители рода *Candida*, которые способны инфицировать различные локусы (кожу, слизистые оболочки и внутренние органы). Как правило, представляют собой овальные клетки диаметром 3-5 мкм (хотя могут образовывать псевдомицелий в виде цепи вытянутых клеток). Делятся с помощью почкования. Похожей морфологией (овальные клетки размером вплоть до 20 мкм) обладают грибы рода *Cryptococcus,* для которых, кроме того, характерно наличие хорошо выраженной капсулы.

Отдельно стоит отметить возбудителей рода *Pneumocystis,* которые морфологически больше напоминают протистов, обладая несколькими формами (амебовидные трофозоиты и круглы цисты с толстой стенкой).

При культивировании грибов чаще всего используется такая специализированнаяпитательная среда, как агар Сабуро, содержащая мальтозу или декстрозу, а также различные антибиотики для подавления роста сопутствующей флоры (например, хлорамфеникол). Другой вариант для выращивания грибов – агар Чапека-Докса, который помимо всего прочего содержит нитраты или аммонийные соли, различные витамины (биотин, рибофлавин, тимин).

Питательные среды с материалом, содержащим грибы, инкубируют в аэробных условиях, как правило, при комнатной температуре, хотя диапазон температуры для различных видов может составлять 20-37°C. Колонии грибов вырастают через довольно длительные сроки – примерно через 7-10 дней, или даже больше для отдельных видов.

Мицелиальные грибы, как правило, формируют пушистые колонии, иногда пигментированные (белые, желтые, коричневые, черные, красные, зеленые). *Cryptococcus neoformans* на агаре Сабуро образует блестящие кремовые колонии, представители рода *Candida* обычно дают выпуклые беловато-кремовые колонии.

Эпидемиология

В контексте нижних дыхательных путей, с эпидемиологической точки зрения респираторные микозыможно разделить на следующие группы:

1) контагиозные: возбудители обладают выраженной патогенностью, заражение происходит при прямом контакте с источником инфекции (*Penicillium* spp.);

2) оппортунистические: возбудители – представителями нормальной микробиоты, заражение происходит при наличии иммунодефицитных состояний (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.).

Большинство грибов обитают в почве или на разлагающихся органических субстратах. Для *Candida* spp. характерно более широкое распространение – данные микроорганизмы могут быть выделены из молочных продуктов и бытовых предметов. *Aspergillus* spp. также встречаются в некоторых пищевых продуктах, а кроме того, в строительных материалах и в вентиляционных системах. Путь заражения – преимущественно воздушно-капельный и воздушно-пылевой, меньшее значение имеют алиментарный и контактный пути. Первичный очаг обычно развивается в лёгочной ткани, реже может возникнуть диссеминация.

В окружающей среде могут выживать длительное время, вплоть до нескольких месяцев. Крайне устойчивы к действию низких температур и многократному оттаиванию. Как правило, чувствительны к нагреванию, особенно в отдельных случаях (кандиды могут инактивироваться практически мгновенно). Чувствительны к хлору- и фенолсодержащим дезинфектантам.

Чаще всего микозы развиваются у различных групп иммунокомпрометированных пациентов (первичные и вторичные иммунодефицитные состояния; пациенты гематологического профиля; пациенты, длительно получающие терапию в виде цитостатиков или глюкокортикостероидов; пациенты после трансплантации).

Патогенез

Чаще всего респираторные микозы развиваются при ингаляции спор возбудителей, гораздо реже – при гематогенной и лимфогенной диссеминации. Дальнейшее развитие инфекционного процесса зависит как от резистентности макроорганизма и выраженности иммунодефицитов (прежде всего от состояния клеточного иммунитета), так и от вирулентности микроорганизмов.

Отдельные виды грибов обладают вариабельным арсеналом факторов патогенности:

- *Candida*spp. – протеазы, фосфолипазы, интегриноподобные молекулы адгезии
- *Crypyococcus* spp. – капсула, фенолоксидаза
- *Mucor* spp. – липазы, протеазы
- *Aspergillus* spp.и *Penicillium* spp. – протеазы, кислаяфосфатаза, коллагеназа, афлатоксины (чаще имеют значение при пищевых отравлениях), эластаза.

Иммунитет преимущественно клеточный, с участием полиморфно-ядерных клеток и макрофагов, как правило, нестойкий, вследствие распространенности иммунодефицитных состояний у пациентов с микозами. Часто развиваются аллергические реакции, в том числе по типу ГЗТ с образованием гранулем.

Клиническая картина

Симптоматикагрибковых заболеваний легких крайне неспецифична. К наиболее распространенным клиническим признакам можно отнестиразвитие пневмонии, не купирующуюся стандартной антибиотикотерапией (средствами широкого спектра), лихорадку (как правило, фебрильную, длительную). Реже выявляют непродуктивный кашель с одышкой, и только в диапазоне от 5 до 20% случаев боль в грудной клетке или кровохарканье. На КТ обычно выявляются двусторонние очаги или изменения по типу матового стекла.

При применении длительной и массивной антибактериальной терапии по поводу других заболеваний респираторные микозы могут протекать более остро и выраженно. Например, кандидоз дыхательных путей может проявляться стойким фебрилитетом, сильным ознобом, кашлем с трудноотделяемой слизисто-гнойной (иногда и гнойной) мокротой. В тяжелых случаях может развиваться острая дыхательная недостаточность, эндотоксикоз, распространение кандидозных поражений на слизистую оболочку полости рта.

Аспергиллезные поражения трахеи, бронхов и легких сопровождаются приступообразным изнурительным кашлем, в отдельных случаях приводящим к бронхоспазму, а также эозинофилией, иногда кровохарканьем и болями в груди. При развитии так называемого инвазивного аспергиллеза легких могут наблюдаться тромбозы.

Пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii,* является типичным СПИД-индикаторным заболеванием, характеризуется быстропрогрессирующей одышкой и непродуктивным кашлем.

При инфицировании *Cryptococcus* spp. пациентов со СПИД, чаще всего респираторный криптококкоз сочетается с поражением ЦНС. Помимо вышеуказанных симптомов, относительно часто в данном случае в клинике встречаются выраженное

снижение массы тела, кашель с кровью и боли в грудной клетке.

Диагностика

Возможно применение микроскопии для оценки морфологических свойств грибов: наличия септированного или несептированного мицелия, дрожжеподобных клеток или псевдомицелия. При создании препаратов возможно применение гидроксида калия для растворения побочного материала (слизь, гной) и для лучшей визуализации микроорганизмов. При криптококкозе с сопутствующим поражением ЦНС возможно приготовление мазков спинномозговой жидкости с тушью (окраска по Бури-Гинсу), в силу наличия у возбудителя капсулы. Схожесть такого возбудителя, как *P. jirovecii,* с простейшими, позволяет использовать окраску по Романовскому-Гимзе (патоген будет обладать синей цитоплазмой и красным ядром).

Сохраняют актуальность классические микробиологические исследования. Большинство условно-патогенных грибов хорошо растет на специализированных средах (агар Сабуро). В современных реалиях возможна идентификация данных микроорганизмов с помощью такого перспективного метода, как MALDI-ToF масс-спектрометрия. По причине особенностей строения мицелиальных грибов (сложность белковой экстракции), их идентификация может быть затруднена. В данном случаеиспользуютпредварительные протоколы пробоподготовки (экстракция клеток грибов различными реагентами, например муравьиной кислотой).

В аспекте серологических исследований возможно как определение антигенов патогенных грибов непосредственно из исследуемого материала (например, галактоманнанового антигена *Aspergillus* spp. из мокроты или БАЛ с помощью ИФА), так и нарастающего титра специфических IgMиIgG в плазме крови к отдельным возбудителям.

При аспергиллезе так же можно проводить кожно-аллергические пробы со специфическим аллергеном, а также исследовать общий уровень IgE в плазме крови и уровень специфического IgE к *Aspergillus* spp.

Лечение

В настоящее время для лечения грибковых инфекций используется целый спектр антифунгальных препаратов, обладающих различной эффективностью в отношении отдельных возбудителей:

- Азолы (итраконазол, флуконазол)
- Аллиламины (тербинафин, нафтифин)
- Полиеновые антибиотики (нистатин, натамицин, амфотерицин В)
- Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин)
- Препараты, блокирующие митотическую активность грибов (гризеофульвин)

Возбудитель пневмоцистной пневмонии также обладает чувствительностью к котримоксазолу (бисептол).

Профилактика

Специфической профилактики не существует. В аспекте неспецифической профилактики ведущее значение имеют меры по выявлению и лечению инфицированных лиц, влажная уборка и проветривание помещений, использование средств индивидуальной защиты при работе в запыленных и влажных местах, при работе с сорняками, а также меры по предотвращению внутрибольничного распространения фунгальных инфекций: контроль стерильности медицинского оборудования и инвазивных вмешательств (например, катетеризации и бронхоскопии), санитарно-гигиенический контроль работы вентиляционных систем ЛПУ и т.д.

Список использованных источников

1) Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. Front Cell Infect Microbiol. 2024;14:1256158. doi:10.3389/fcimb.2024.1256158

2) Barros BCSC, Almeida BR, Barros DTL, Toledo MS, Suzuki E. Respiratory Epithelial Cells: More Than Just a Physical Barrier to Fungal Infections. J Fungi (Basel). 2022;8(6):548. doi:10.3390/jof8060548

3) Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM.Lancet Infect Dis. 2024;24(8):e495-e512. doi:10.1016/S1473-3099(23)00731-4

4) Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis. 2024;24(7):e428-e438. doi:10.1016/S1473-3099(23)00692-8

5) Earle K, Valero C, Conn DP, et al. Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. Virulence. 2023;14(1):2172264. doi:10.1080/21505594.2023.2172264

6) Heung LJ, Wiesner DL, Wang K, Rivera A, Hohl TM. Immunity to fungi in the lung. Semin Immunol. 2023;66:101728. doi:10.1016/j.smim.2023.101728

7) Janssens I, Lambrecht BN, Van Braeckel E. Aspergillus and the Lung. Semin Respir Crit Care Med. 2024;45(1):3-20. doi:10.1055/s-0043-1777259

8) Manual of clinical microbiology / editors in chief, James H. Jorgensen. 11th edition. Washington DC: American Society for Microbiology, 2015. 2730 pp. doi:10.1128/9781555817381

9) Meena DS, Kumar D. Candida Pneumonia: An Innocent Bystander or a Silent Killer? Med Princ Pract. 2022;31(1):98-102. doi:10.1159/000520111

10) Raffaelli F, Tanzarella ES, De Pascale G, Tumbarello M. Invasive Respiratory

Fungal Infections in COVID-19 Critically Ill Patients. J Fungi (Basel). 2022;8(4):415. doi:10.3390/jof8040415

11) Renner S, Nachbaur E, Jaksch P, Dehlink E. Update on Respiratory Fungal Infections in Cystic Fibrosis Lung Disease and after Lung Transplantation.2020;6(4):381. doi:10.3390/jof6040381

12) Teng P, Han X, Zhang S, et al. Mixed invasive pulmonary Mucor and Aspergillus infection: a case report and literature review. Chin Med J (Engl). 2022;135(7):854-856. doi:10.1097/CM9.0000000000001839

13) Wang X, Mohammad IS, Fan L, et al. Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections. Acta Pharm Sin B. 2021;11(8):2585-2604. doi:10.1016/j.apsb.2021.04.010

14) Wiederhold NP. Emerging Fungal Infections: New Species, New Names, and Antifungal Resistance. *Clin Chem*. 2021;68(1):83-90. doi:10.1093/clinchem/hvab217

15) Климко Н.Н.Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Ви Джи Групп, 2008. 336 с.

16) Литусов Н.В. Медицинская микология. Электронное учебное пособие. Екатеринбург: УГМУ, 2022. 53 с.

17) Медицинская микробиология, вирусология и иммунология; Учебник для студентов медицинских вузов / Под. ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.

18) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

19) Респираторная медицина: руководство. в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. Москва: ПульмоМедиа, 2024. Т. 2.734 с.: ил.

20) Жукова Н.В., Кривошеева И. М. «Проклятие фараонов» или грибковые инфекции легких (пневмомикозы). Крымский терапевтический журнал. 2010;1(15):16-26.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите общие особенности морфологии грибов.
2. Назовите представителей плесневых и дрожжеподобных грибов.
3. Какие условия и питательные среды необходимы для культивирования грибов?
4. Назовите преимущественные пути заражения при локализации первичного очага поражения в легочной ткани.
5. Какие пациенты наиболее подвержены развитию респираторных микозов?
6. Какие факторы патогенности могут быть у грибов?

7. Отметьте особенности клинического течения грибковых заболеваний легких.

8. Какие методы диагностики грибковых заболеваний легких применяют и каковы их особенности?

9. Перечислите группы противогрибковых препаратов.

10. Какие методы профилактики грибковых инфекций применяют?

Тестовые задания

1.Выберите типы морфологического строения грибов

А) кокковидный

Б) мицелиальный

В) дрожжевой

Г) палочковидный

Д) псевдомицелиальный

2.Укажите способы размножения грибов:

А) поперечное деление

Б) митоз

В) почкование

Г) образование цист

Д) бесполыми спорами

Е) половыми спорами

3. К характеристикам гриба рода *Candida*относится:

А) мицелиальное строение

Б) псевдомицелиальное строение

В) дрожжевое строение

Г) половое спорообразование

Д) бесполое спорообразование

Е) почкование

4.К специализированным питательным средам для культивирования грибов относится:

А) простой мясо-пептонныйагар

Б) кровяной агар

В) агар Чапека-Докса

Г) среда Плоскирева

Д) среда Сабуро

Е) теллуритовый агар

5. Преимущественные пути заражения респираторными микозами:

А) алиментарный

Б) воздушно-пылевой

В) водный

Г) воздушно-капельный

Д) контактный

6. Лабораторная диагностика микозов проводиться с помощью:

А) кожно-аллергического метода

Б) микробиологического метода

В) серологического метода

Г) ИФА (индикация)

Д) ПЦР

7. Культуральные свойства гриба рода *Candida:*

А) непигментированные пушистые колонии

Б) белые пушистые колонии

В) желтые пушистые колонии

Г) выпуклые беловато-кремовые колонии

Д) блестящие кремовые колонии

8. Характеристикой оппортунистических микозов является:

А) выраженная патогенность возбудителей

Б) возбудители – представителями нормальной микробиоты

В) заражение происходит при прямом контакте с источником инфекции

Г) выраженная контагиозность возбудителей

Д) заражение происходит при наличии иммунодефицитных состояний

9. К антифунгальным препаратам относятся:

А) азолы

Б) Полиеновые антибиотики

В) аминогликозиды

Г) аллиламины

Д) эхинокандины

Е) цефалоспорины

Задачи

1. К врачу обратился мужчина 57 лет, с жалобами на кашель с мокротой. Болен около месяца. Пациент считает, что после переохлаждения у него появился кашель и субфебрильная температура. Обратился к терапевту, который рекомендовал принимать ему антибиотик. На фоне лечения больному стало легче, но кашель полностью не прошел. При повторном обращении терапевт назначил ему еще два антибиотика. На фоне приема одновременно трех антибиотиков, у больного усилился кашель, недомогание и поднялась температура до 39 ºС. В связи с резким ухудшением состояния обратился к врачу. Объективно: при аускультации обнаружены влажные хрипы, а при перкуссии – притупление тона. При рентгенологическом исследовании в легких обнаружены множественные инфильтраты. При микроскопии мокроты обнаружены множественные почкующиеся, грушевидные клетки и псевдомицелий. Ваш предполагаемый диагноз? Какова дальнейшая тактика диагностики и лечения?

2. У ребенка в возрасте 4 месяцев появился белый налет на слизистых оболочках рта. Болен около недели. Заболевание началось после приема антибиотиков. Объективно: на слизистых оболочках щек имеются беловатые, легко снимающиеся налеты, напоминающие свернувшееся молоко. При микроскопии патологического материала обнаружен псевдомицелий и множественные грушевидные почкующиеся клетки. Ваш предполагаемый диагноз? Какова дальнейшая тактика диагностики и лечения?

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Муковисцидоз

Муковисцидоз (МВ) представляет собой одно из самых распространенных генетических заболеваний, которое проявляется генерализованным нарушением работы экзокринных желез во всем организме, что приводит к дисфункции дыхательных путей, поджелудочной железы, печени, половой системы.

Этиология

МВ передается по аутосомно-рецессивному типу. Причиной заболевания является мутация в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), который кодирует трансэпителиальный транспортер хлорид-ионов, относящийся к семейству АТФ-связанных протеинов. Ген расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Экспрессируемый им белок локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, бронхиальных желез, поджелудочной железы, кишечника, урогенитального тракта). В результате генетического дефекта нарушается транспортионов хлора, накопление которых в клетке, а также молекул воды, связанных с ними, приводит к секреции слизи повышенной вязкости во всех перечисленных органах.В частности,нарушается нормальный мукоцилиарный клиренс в дыхательном тракте, что приводит к повышенной вероятности возникновения респираторных инфекций у пациентов с МВ.

Отличительной особенностью инфекций дыхательных путей при МВ является крайне высокое разнообразие респираторной микробиоты, а также частое вовлечение в инфекционный процесс оппортунистических патогенов, в том числе и крайне нетипичных возбудителей для человека (например, различных фитопатогенов). Примерно в 2/3 случаях инфекции при МВ вызваны не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. При этом наиболее частой ассоциацией считаются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

Можно выделить три группы микроорганизмов, имеющих клиническое значение при выделении из дыхательных путей пациентов с МВ

1) Первая группа имеет доказанное клиническое значение при МВ, основанное на многолетнем практическом опыте наблюдения за пациентами. При этом в данной группе выделяют две подгруппы

К первой относятся возбудители, значимость которых не зависит от их выделенного количества:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Burkholderia cepacia* complex (BCC)
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Achromobacter spp.*

Ко второй подгруппе относят микроорганизмов, имеющих клиническое значение при культуральном выделении в титре $\geq 10^5$ КОЕ/мл

- Порядок *Enterobacterales* (рода *Klebsiella, Escherichia, Morganella, Enterobacter, Serratia*)
- *Streptococcus pneumoniae*

2) Во вторую группу входят микроорганизмы, роль которых в развитии инфекционных осложнений МВ возможна, но окончательно не выяснена. В основном в данную группу входят представители неферментирующих грамотрицательных бактерий: рода *Pseudomonas* (кроме P. *aeruginosa), Acinetobacter, Commamonas, Chryseobacterium, Empedobacter, Sphingobacterium, Flavobacterium, Rhizobium, Delftia.*

3) В третью группу входят микроорганизмы, не имеющие клинического значения в развитии легочных и бронхиальных инфекций при МВ: рода *Staphylococcus* (кроме *S.aureus*), *Streptococcus* (кроме *S. pneumoniae*), *Gemella*, *Rothia*, *Corynebacterium, Neisseria*

Одним из самых изученных патогенов при МВ является *P. aeruginosa*. Очень часто у подобной когорты пациентов встречаются так называемые мукоидные штаммы, образующие повышенное количество слизи. Формирование данных морфотипов затрудняет эрадикацию возбудителей с помощью антибиотикотерапии, что связано со сниженным проникновением препаратов через избыток альгината и экзополисахаридов, входящих в состав биопленок. При МВ от одного пациента могут выделяться как немукоидные, так и мукоидные штаммы, образующие колонии разных размеров и разной степени пигментации

В контексте инфекций, возникающих при МВ, стоит отметить наличие у *P. aeruginosa*сидерофоров–специализированных молекул, способных образовывать растворимые комплексы с железом, которые затем поглощаются бактериями. Учитываятот факт, что в мокроте пациентов с муковисцидозом уровень содержания железа больше, чем таковой у здоровых людей, подобные вещества могут обуславливать значительное преимущество данных микроорганизмов среди всей респираторной микробиоты.

Отличительной особенностью золотистых стафилококков, выделяемых от пациентов

с МВ, является возможность их атипичного морфотипа мелких колоний (small-colonyvariants, SCV) – мелких, не образующих пигмент и гемолиз. Также для микроорганизмов с данным фенотипом может быть характерно отсутствие лецитиназной и коагулазной активности и способности ферментировать маннитол. Данный микроорганизм колонизирует дыхательные пути у 37% с МВ в возрасте от 1 года до 19 лет.

ВСС являются группой микроорганизмов, имеющих наибольшее значения для пациентов с МВ, так как инфекции, обусловленные данными возбудителями, имеют наиболее неблагоприятный характер и самую высокую эпидемиологическую значимость. Являются фитопатогенами, в природе вызывающими болезни луковых и табачных растений и обитающими преимущественно в почве. Грамотрицательные, аэробные, каталазоположительные, неферментирующие микроорганизмы. В группу входят такие микроорганизмы как *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. vietnamiensis*, *B. stabilis*, *B. ambifaria*, *B. dolosa*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia* и *B. ubonensis*. Устойчивы к ряду дезинфицирующих веществ, в том числе галогенсодержащих и четвертичных аммониевых соединений. Растут на селективных средах в течение 3 днейпри температуре от 30 до 37 °С. При росте обычно пигмента не образуют, хотя иногда встречаются морфотипы коричневого цвета (темно-розового на лактозосодержащих средах). Колонии могут быть гладкими, шероховатыми, иногда слизистыми. На селективных средах образуют мелки колонии от 1 до 4 мм. Микроорганизмы данного комплекса обладают такими факторами патогенности как пили, адгезин, гемолизин, эндотоксин. Кроме того, ВСС обладают одним из самых больших геномов среди бактерий, что обуславливает их высокую способность к адаптации и резистентность ко многим антибактериальным препаратам.

S. maltophilia – прямые или незначительно изогнутые неспорообразующие грамотрицательные палочки длиной от 0,5 до 1,5 мкм. Облигатные аэробы, растущие при температуре от 30 до 37 °С. Каталазоположительны, практически не ферментируют углеводы, за исключением мальтозы. Большинство штаммов оксидазоотрицательные. Растут в виде небольших, незначительно слизистых колоний, белого, серого или бледно-желтого цвета (на лактозосодержащих средах – от светло-розового до темно-розового цвета). У больных с МВ могут встречаться мукоидные штаммы. Отдельные штаммы *S. maltophilia*, проявляющие гемолитическую активность, дают колонии зеленого цвета на кровяном агаре. Микроорганизмы способны вырабатывать ДНКазу, РНКазу, протеиназу, гиалуронидазу, липазу, фибринолизин.

К роду *Achromobacter* относятся грамотрицательные, неспорообразующие, подвижные, строго аэробные, мелкие палочки. В контексте МВ клиническое значением, прежде всего, имеют виды *A. xyloxidans, A. ruhlandii, A. spanius, A. insolitus, A. denitrificans.*

Оксидазо- и каталазоположительные. Не разлагают мочевину и не гидролизуют аргинин, не декарбоксилируют лизин. Отсутствует желатиназная активность. Образуют круглые, непрозрачные, плоские или слегка выпуклые колонии, с ровными краями и белого цвета. Считается, что факторамипатогенности *Achromobacter* spp. являются биопленочный адгезин п-ли-β-1,6-N-ацетил-D-глюкозамин, протеазамы сидерофором (алкалигин), капсула, контактные токсины 3-го типа (T3SS).

Морфологические и культуральные особенности *H. influenza* были разобраны в одной из предыдущих глав. Как правило, данные микроорганизмы являются одними из первых бактериальных патогенов, вызывающих осложнения при МВ, тем самым имея особенно высокое значение для детей с МВ.

Эпидемиология

Наиболее часто МВ встречается среди европеоидной расы. Приблизительно каждый 25-ый представитель данной расы является носителем гена, отвечающего за развитие МВ. Частота МВ среди европеоидов колеблется от 1:600 до 1:17000 новорожденных, в РФ же она составляет по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» 1:9000 новорожденных. Средняя продолжительность жизни пациентов с МВ в мире составляет примерно 40 лет, в России на данный момент – 34 года.

Считается, что первыми клинически значимыми патогенами, с которыми сталкивается пациент с МВ, являются *S. aureus* и *H. influenzae*. По мере взросления детей, дыхательные пути начинают колонизироваться неферментирующими грамотрицательными бактериями, НТМ и т.д.

Если говорить про распространенность отдельных патогенов у пациентов с МВ в Российской Федерации, то стоит отметить, что наибольшая частота инфицирования *S. aureus* в возрастных группах 4-8 лет и 8–12 лет, где она составила 75,3% и 79,6% соответственно, *P. aeruginosa* - в возрастных группах 20-24 лет, 24-28 лет, 28-32 лет и старше 32 лет с частотой 64,9%, 59,7%, 66,3% и 59,3% соответственно, *B. cepacia* complex в группе - 20-24 лет и 24-28 лет лет с частотой 12,6% и 12,8% соответственно., *S. maltophilia* в группе 16-20 лет – 5,4%. Наибольшая частота *Achromobacter* spp. у пациентов в группах с 24 лет и выше – около 11%. *MRSA* (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) наиболее распространен в группе 0-4 лет с частотой 7,9%. *E. coli* наиболее распространена в группе 0-4 года с частотой 12,4%.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 70,0%, *P.aeruginosa* – 48,2%, *Achromobacter spp.* – 8,2%, *B. cepacia complex* – 5,7%, MRSA – 4,8%, *E. coli* – 5,3%, *S. maltophilia* – 4,1%, *H. influenzae* – 3,9%. Доля пациентов, инфицированных НТМ – 1,5%.

Инфицирование пациентов с МВ вышеперечисленными возбудителями возможно с помощью аэрогенного и контактного механизмов передачи. Особенно значимой проблемой является распространение данных микроорганизмов между пациентами, что особенно характерно для внутрибольничной среды при несоблюдении принципов разделения потоков пациентов с различной флорой и режимов дезинфекции. В стационарах факторами передачи опасных для пациентов с МВ патогенов являются руки медицинского персонала, хирургическое и стоматологическое оборудование, небулайзеры, больничная система водоснабжения, бассейны для гидротерапии. Однако возможно инфицирование и из внешней среды различными почвенными и водными микроорганизмами, способными вызывать инфекционные осложнения МВ.

Патогенез

В основе формирования сложного микробиологического сообщества дыхательных путей при муковисцидозе лежит целый ряд процессов. В норме сборка респираторной микробиоты регулируется в ходе осуществления двух взаимно направленных процессов – иммиграции и элиминации. К первому процессу можно отнести ингаляцию микробов и их аспирацию из ротовой полости, ко второму – мукоцилиарный клиренс.

При муковисцидозе этот баланс нарушается. Сами по себе дыхательные пути являются сложной разветвленной системой. По причине повреждения легких при инфекционном процессе, возникновения бронхоэктазов, а также образования биопленок некоторыми условно-патогенными видами, данная среда может становиться ещё более неоднородной. Все эти факторы обуславливают локальные нарушения иммиграции и элиминации микроорганизмов, что ведет к образованию гетерогенных экологических ниш, которые могут занимать различные микроорганизмы. К этим же факторам можно отнести образование вязкой слизи, что создает благоприятные условия для колонизации и нарушает работу мукоцилиарного клиренса.

Другой мощный процесс, влияющий на структуру микробных сообществ – изменение pH, связанное со сниженной секрецией бикарбонат-ионов в просвет дыхательных путей. Это, по всей видимости, связано с тем, что низкий pH вызывает деактивацию так называемых катионных антимикробных пептидов – врожденных факторов иммунной защиты, секретируемых эпителием и лейкоцитами. Кроме того, подкисление среды также вносит вклад в гиперпродукцию слизи.

Также имеется информация о том, что кислая среда дыхательных путей способна активировать протеазы, которые разрушают как легочную ткань, так и иммунные факторы, что предрасполагает к возникновению инфекционных осложнений.

Стоит отметить, что иммунная система хозяина во взаимоотношениях

макроорганизма и микробных сообществ играет одну из самых важных ролей. Накоплено много информации о возникновении и природе воспалительных процессов в дыхательных путях у пациентов с муковисцидозом, а также о вкладе данных процессов в патогенез этого заболевания.

Существует идея о так называемом базальном воспалении при МВ. Данное воспаление предшествует инфицированию, и является ответом не на патогенные микроорганизмы, а на особые физико-химические условия дыхательных путей. Известно, что в респираторном тракте у пациентов с муковисцидозом повышено содержание провоспалительных цитокинов, нарушен баланс активных форм кислорода и антиоксидантов, повышено привлечение нейтрофилов. С одной стороны, такая высокая провоспалительная активность ведет к разрушению и, впоследствии, реорганизации ткани, что влияет на изменение сборки микробиологических сообществ, так как меняется ландшафт заселяемой ими среды. С другой стороны, протеазы, выделяемые нейтрофилами, могут разрушать антимикробные пептиды, что ведет к снижению неспецифической резистентности.

Воспалительные процессы в дыхательных путях при МВ ассоциированы с разрушением тканей хозяина и последующим высвобождением множества питательных вещества, включая аминокислоты, фосфолипиды, ДНК, сахариды, железо, муцины. Данный факт обуславливает ресурсное преимущество для отдельных микроорганизмов и вносит вклад в формирование сложных межмикробных взаимосвязей.

Клиническая картина

Типичные клинические проявления муковисцидоза, связанные с дыхательной системой, включают в себя продуктивный кашель, повышенное отделение мокроты, одышку, влажные разнокалиберные хрипы разной степени локализации, недомогание и потерю веса. С течением времени развивающееся хроническое воспаление приводит к разрушению ткани нижних дыхательных путей и к развитию бронхоэктазий, что приводит к переходу транзиторного снижения функции легких в необратимую потерю функции. Вследствие этого возможно формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Иногда может проявляться кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких.

Отдельные патогены могут обуславливать своеобразные паттерны клинической картины. Метициллин-резистентные золотистые стафилококки и стафилококки, продуцирующие лейкоцидин Пантона-Валентайна, часто вызывают тяжелые некротизирующие пневмонии. Мукоидные штаммы *P. aeruginosa* с большой вероятностью приводят к хронизации инфекций и снижению дыхательной функции. Одними из самых

опасных микроорганизмов для пациентов с МВ считаются BCC, инфицирование которыми может вызывать так называемый «cepacia-синдром» – прогрессирующее снижения дыхательной функции с некротизирующей пневмонией и сепсисом.

Диагностика

Микробиологическая диагностика респираторных инфекций при МВ является довольно сложным аспектом, что в современных условиях связано не столько с идентификацией микроорганизмов, сколько с их выделением из первичного посева, что связано с особенностями культивирования отдельных микроорганизмов, а также длительностью инкубации, скоростью роста и необходимостью использования расширенного перечня питательных сред.

В качестве биологического материала могут быть использованы свободно отделяемая или индуцированная мокрота, мазок с задней стенки глотки, бронхоальвеолярный лаваж.

Микробиологическое исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе, для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры (через 7-10 дней от начала терапии).

В качестве питательных сред рекомендуется использовать:

- 5% кровяной агар – для оценки общей бактериальной флоры
- Универсальный хромогенный агар – для дифференциации энтеробактерий, золотистого стафилококка, неферментирующих грамотрицательных бактерий
- Желточно-солевой или маннитол-солевой агар – для *Staphylococcus*spp.
- Шоколадный агар – для *Haemophilusinfluenzae.*Инкубацию необходимо проводить в микроаэрофильных условиях
- Агар МакКонки или агар Эндо – для энтеробактерий
- Селективные среды для BCC (BCSAили OFPBLAgar) – помимо выделения BCC могут быть так же использованы для выделения быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (однако данные возбудители могут расти на кровяном и шоколадном агаре)
- Агар Сабуро – для выделения микромицетов

Посевы на кровяном, шоколадном и универсальном агаре необходимо инкубировать при 37°C до 7 суток с ежедневным просмотром, для того чтобы зафиксировать рост медленнорастущих микроорганизмов. Чашки с селективной средой для BCC инкубируются

при температуре 37°С в течение 24-48 часов, а затем до 28 суток при 28 °С с ежедневным просмотром. Агар Сабуро инкубируется до 14 суток при 28 °С с ежедневным просмотром.

Лечение

Обязательные составляющие лечения при муковисцидозе в аспекте инфекций нижних дыхательных путей:

- Муколитическая терапия;
- Дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- Антибактериальная терапия.

Активная муколитическая терапия проводится с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации (дорназа-альфа,7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом, маннитол в виде порошка для ингаляций)

Бронхолитическая терапия назначаетсядля лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию» (сальбутамол, ипратропия бромид)

Всем пациентам с легочными проявлениями МВ рекомендована антибактериальная терапия (плановые курсыв виде ингаляций через небулайзер или совместно с таблетированными формами, или внутривенно), в случае обострениязаболевания или выявления новых патогенных возбудителей респираторной инфекции в количестве более 10^5 КОЕ при плановом микробиологическом исследовании

При лечении бактериальной инфекции в бронхолегочной системе пациентам с муковисцидозом рекомендовано ориентироваться на чувствительность конкретных выделенных микроорганизмов. Стоит учитывать, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии. Также следует учитывать продолжительность инфекционного процесса.

Профилактика

Основную роль в профилактике инфекционных осложнений МВ играет предотвращение перекрестного инфицирования пациентов: меры по изоляции биологических жидкостей (мокрота, кровь) пациента с МВ; дезинфекция медицинского оборудования; строгое соблюдение мер предосторожности медицинскими работниками при контакте с пациентами с МВ (использование одноразовых медицинских перчаток, одноразовых халатов, одноразовых антибактериальных фильтров при спирометрии); минимизация контактов между пациентами; гигиена рук медицинских работников.

Также для превентивной борьбы с развитием респираторных инфекций всем детям с МВ рекомендуется проведение вакцинации согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Список использованной литературы

1) Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):727-736. doi:10.1055/s-0039-1698464

2) Caverly LJ, LiPuma JJ. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(10):857-865. doi:10.1080/17476348.2018.1513331

3) Cramer N, Klockgether J, Tümmler B. Microevolution of Pseudomonas aeruginosa in the airways of people with cystic fibrosis. *Curr Opin Immunol*. 2023;83:102328. doi:10.1016/j.coi.2023.102328

4) Cuthbertson L, Walker AW, Oliver AE, et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome*. 2020;8(1):45. Published 2020 Apr 2. doi:10.1186/s40168-020-00810-3

5) Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(7):821-830. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03237.x

6) Frayman KB, Armstrong DS, Grimwood K, Ranganathan SC. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1384-1404. doi:10.1002/ppul.23782

7) Gutiérrez Santana JC, Coria Jiménez VR. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Ann Med*. 2024;56(1):2307503. doi:10.1080/07853890.2024.2307503

8) Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al. Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients. *APMIS*. 2017;125(4):339-343. doi:10.1111/apm.12689

9) Malhotra S, Hayes D Jr, Wozniak DJ. Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa: the Host-Microbe Interface. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3):e00138-18. Published 2019 May 29. doi:10.1128/CMR.00138-18

10) Menetrey Q, Sorlin P, Jumas-Bilak E, Chiron R, Dupont C, Marchandin H. *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia*: Emerging Pathogens Well-Armed for Life in the Cystic Fibrosis Patients' Lung. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):610. Published

2021 Apr 21. doi:10.3390/genes12050610

11) Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-192. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

12) Santos-Fernandez E, Martin-Souto L, Antoran A, et al. Microbiota and fungal-bacterial interactions in the cystic fibrosis lung. *FEMS Microbiol Rev*. 2023;47(3):fuad029. doi:10.1093/femsre/fuad029

13) Watts SC, Judd LM, Carzino R, Ranganathan S, Holt KE. Genomic Diversity and Antimicrobial Resistance of Haemophilus Colonizing the Airways of Young Children with Cystic Fibrosis. *mSystems*. Published online August 31, 2021. doi:10.1128/mSystems.00178-21

14) Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. №3. 7с. [Электр. ресурс] (URL: http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/KOV-2019-3.pdf). DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13008

15) Кондратенко О.В., Жестков А.В., Никитина Т.Р., Лямин А.В., Исматуллин Д.Д., Решетникова В.П. Поликарпова С.В. Особенности микробиологического обследования при муковисцидозе. Самара: Самарский мед. гос. ун-т., 2021. 104 с.

16) Микробиология: учебник / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 616 с.

17) Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., Киршина И.А., Закирова З.А., Корнеева Т.Ю., и др.Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019;64(1):68–75. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–68–75

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите причины развития муковисцидоза.
2. Какова отличительная особенность инфекций дыхательных путей при муковисцидозе?
3. Назовите группы микроорганизмов, имеющих клиническое значение при выделении из дыхательных путей пациентов с муковисцидозом.
4. Чем обусловлено соблюдение принципа разделения потоков пациентов в лечебном учреждении?
5. Охарактеризуйте основные звенья патогенеза муковисцидоза.
6. Какие клинические проявления характерны для муковисцидоза и какие особенности клинической картины, вызываемой отдельными патогенами, можете назвать?

7. Что берут в качестве биологического материала для микробиологической диагностики респираторных инфекций при муковисцидозе?

8. Какие питательные среды и для каких микроорганизмов рекомендуются к использованию при микробиологическом исследовании?

9. Назовите обязательные составляющие лечения при муковисцидозе.

Тестовые задания

1. Муковисцидоз – это

А) наследственное заболевание, сцепленное с хромосомой Х

Б) заболевание, связанное с нарушением количества числа хромосом

В) аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание

Г) аутосомно-доминантное моногенное наследственное заболевание

2. Ген CFTR (МВТР – трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) расположен

А) в середине длинного плеча аутосомы 7

Б) на длинном плече хромосомы Х

В) в середине короткого плеча аутосомы 7

Г) в середине длинного плеча аутосомы 13

3. В РФ частота муковисцидоза по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» составляет

А) 1:600

Б) 1:17000

В) 1:9000

Г) 1:21000

4. Мутации гена CFTR вызывают изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции, в результате чего выделяемый секрет

А) перестает вырабатываться

Б) становится чрезмерно густым и вязким

В) становится чрезмерно жидким и обильным

Г) мутации не влияют на выработку секрета

5. При муковисцидозе поражаются следующие органы и системы

А) органы зрения

Б) желудочно-кишечный тракт

В) легкие

Г) поджелудочная железа

Д) центральная нервная система

Е) печень

Ж) мочеполовая система

6. Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом выявляются

А) *E. coli*

Б) *P. aeruginosa*

В) *Stenotrophomonas maltophilia*

Г) *S. aureus*

Д) *Salmonella typhi*

Е) *Burkholderia cepacia* complex

Ж) *Achromobacter* spp.

7. В клинической практике для муколитической терапии муковисцидоза используются

А) маннитол

Б) сальбутамол

В) 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрием гиалуронатом

Г) дорназа альфа

Д) тиотропия бромид

Е) 0,9% раствор натрия хлорида

Ж) бутамират

8. Муколитическая терапия при муковисцидозе

А) проводится с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации

Б) проводится с целью уменьшения бронхо-обструктивного синдрома

В) предпочтение отдается пероральному введению муколитиков

Г) рекомендована всем пациентам с муковисцидозом (за исключением имеющих медицинские противопоказания)

Д) проводится только пациентам в период обострения

Е) предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков

9. Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения не реже раза

А) в месяц

Б) в 6 месяцев

В) в 3 месяца

Г) в год

10. Диагностическими критериями муковисцидоза, утвержденными Европейскими стандартами 2014 года, пересмотр 2018 года и национальным консенсусом (2016) являются

А) продуктивный кашель

Б) характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

В) неонатальная гипертрипсиногенемия

Г) врожденная пневмония

Задача

1. Оцените результат микробиологического исследования жидкости назального лаважа от пациента с муковисцидозом. Определите. Какие из выделенных бактерий имеют клиническое значение при муковисцидозе и будут требовать назначения антибактериальной терапии? Предложите возможные препараты для лечения с учетом природной чувствительности штамма.

№	Микроорганизм	КОЕ	Группа
1	*Wautersiella falsenii*	10^1	2
2	*Stenotrophomonas maltophilia*	10^3	1
3	*Acinetobacter johnsonii*	10^1	2
4	*Citrobacter freundii*	10^1	2

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим частично необратимым ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

Этиология

ХОБЛ является полиэтиологичным заболеванием с широким спектром эндогенных и экзогенных факторов, способных оказывать влияние на его развитие. Самой главной внешней причиной болезни считается курение, вносящее самый значительный вклад в структуру смертности данной когорты пациентов. Также роль могут играть профессиональные вредности, пассивное курение, промышленное и бытовое загрязнение воздуха. К основным эндогенным факторам можно отнести наследственную предрасположенность (например, дефицит альфа 1-антитрипсина), бронхиальную гиперреактивность, бронхиальную астму, перенесенные в детстве тяжелые респираторные инфекции.

Характерной чертой заболевания являются обострения, которые определяются как события в течении заболевания, характеризующиеся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Наиболее частыми причинами обострений являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции.

Респираторные инфекции при ХОБЛ можно разделить на несколько групп в зависимости от их этиологии:

1)вирусная;

2)бактериальная;

3) смешанная

Для эмпирического выбора антибактериальной терапии является важным разделение инфекционных осложнений по условиям возникновения:

1)внебольничная.

2)внутрибольничная:

2.1) Вентилятор-неассоциированная пневмония;

2.2) Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП):

- ранняя ВАП (при продолжительности ИВЛ менее 5-7 дней);

- поздняя ВАП (при продолжительности ИВЛ более 5-7 дней).

Наибольшую роль в развитии инфекционных осложнений играют бактериальные агенты, а именно *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae и Moraxella catarrhalis.* В тяжелых случаях от пациентов с ХОБЛ могут выделяться *Enterobacterales* и *Pseudomonas aeruginosa*. Вирусные инфекции наиболее часто обусловлены инфицированием риновирусов и вируса гриппа типа А.

При метагеномных исследованиях респираторной микробиоты было установлено, что наиболее часто встречающимися микроорганизмами при легких и среднетяжелых формах ХОБЛ являются такие таксоны, как *Streptococcus, Veillonella, Alloiococcus, Prevotella, Corynebacterium, Rothia, Neisseria и Staphylococcus*. При заболевании тяжелой степени тяжести значительно возрастает доля представителей типа *Firmicutes*, в особенности стрептококков.

Спектр возбудителей, преимущественно вызывающих острые респираторные инфекции у больных с ХОБЛ, значительно различаются в зависимости от:

- возраста;

- степени тяжести ХОБЛ и частоты обострений;

- условий возникновения (вне больницы, внутри больницы, при применении ИВЛ и т.д.);

- наличия и частоты в анамнезе эпизодов предыдущей антибактериальной терапии;

- эпидемиологической обстановки (во время определенных эпидемий).

Moraxella catarrhalis – мелкие, грамотрицательные, аэробные, неподвижные, капсулообразующие диплококки, иногда растущие в виде цепочек. Представители микробиоты слизистых оболочек дыхательных путей у людей, вызывающие инфекционные заболевания в случае иммунодефицита. Прихотливы к составу питательных сред (необходимы дополнительные добавки аминокислот, лактата и биотина). В зависимости от наличия или отсутствия у отдельных штаммов фимбрий, на питательных средах могут образовывать либо шероховатые колонии с неровными краями (у фимбриеобразующих бактерий), либо мелкие гладкие колонии с ровными краями. Оксидазоположительны. Относятся к неферментирующим бактериям, соответственно не образуют кислоту при разложении углеводов. Способны восстанавливать нитраты. К факторам патогенности относят эндотоксин, фимбрии, ДНКазу.

Микробиологические характеристики *H. influenzae, S. pneumoniae, P. aeruginosa* были разобраны в предыдущих разделах.

Эпидемиология

В аспекте ХОБЛ отдельно стоит отметить инфекции, вызываемые нетипируемыми

штаммами *H.influenzae,* способными к образованию биопленок. Данный микроорганизм отличается экспрессией генов, кодирующих аутоиндуктор-опосредованную систему восприятия кворума и адгезины, связывающиеся с эпителием и слизью. Важной проблемой является развитие внебольничной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, у пациентов с ХОБЛ. Заболеваемость данной когорты пневмонией составляет примерно 22%.

У больных с тяжелым течением ХОБЛ доля инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, составляет от 20 до 64%. Наибольшее внимание следует уделять синегнойным инфекциям, так как эрадикация *P. aeruginosa* требует специфической и более длительной антимикробной терапии. Высокий риск возникновения данной инфекции может быть обусловлен следующими причинами: низкие функциональные легочные показатели больных; прием глюкокортикостероидов; частые курсы антимикробной терапии; низкий питательный статус; наличие бронхоэктазов.

Распространенность ХОБЛ сильно отличается в разных странах мира, в отдельных случаях достигая крайне значительных цифр (более 20%). В среднем распространенность среди лиц старше 40 лет составляет около 10%, при этом заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин (11,8% и 8,5% соответственно). Распространенность в России оценивается от 15,3%до 21,8%. Является одной из главных причин смерти в мире – ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн. человек.

По некоторым данным, 50% всех осложнений ХОБЛ развиваются в результате респираторной инфекции нижних дыхательных путей. В 30% этиология осложнений ХОБЛ является смешанной (инфекционной и неинфекционной).

Патогенез

В патофизиологии ХОБЛ ведущее значение имеют экспираторное ограничение воздушного потока (вследствие фиброза и сужения респираторных путей) и легочная гиперинфляция (вследствие деструкции альвеол и потериэластической тяги легких). Данные процессы в свою очередь обусловлены хроническими воспалительными изменениями в дыхательных путях, которые характеризуются повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (в особенности фракции CD8+) в проксимальных и дистальных дыхательных путях, а также в отдельных случаях эозинофилов при обострении.

В основе патогенеза воспаления респираторного тракта лежит оксидативный стресс (повышенное выделение свободных радикалов), обуславливающий мощное повреждающее действие на структурные компоненты органов дыхания. Данный процесс и является причиной необратимых изменений легочной паренхимы и бронхов.

Отдельные иммунопатогенетические механизмы можно выделить для разных типов

иммунных клеток.

Нейтрофилам отводится главная роль в деструкции эластическогокаркаса альвеол. Действие данных клеток опосредуется продукцией протеаз различных катионных пептидов. Под влиянием определенных неблагоприятных факторов окружающей среды (в том числе, курения) продуцируемые нейтрофилами агенты, в норме выполняющие защитную функцию, начинают процесс расщепления коллагена. Отдельные исследования доказывают, что нейтрофилы при ХОБЛ вырабатывают примерно в 25 раз больше протеолитических ферментов, чем клетки здоровых людей.

Привлечение нейтрофилов в очаг воспаления обусловленодействием интерлейкина-8 (IL-8), выполняющего роль хемоаттрактанта и вырабатываемого поврежденными эпителиоцитами. К подобному эффекту могут приводить и другие хемокины, например CXCL2, лейкотриен B_4 (LTB_4) и формил-мет-лейфен (fMLP), при чем последний агент связан с воздействием респираторной микробиоты на клетки хозяина, в то время как другие вырабатываются поврежденными тканями организма.

У пациентов с ХОБЛ так же повышено количество как циркулирующих в периферической крови моноцитов, так и тканевых макрофагов. Установлено, что количество макрофагов в дыхательных путях коррелируетс тяжестьюзаболевания. При ХОБЛ макрофаги индуцируют высвобождение фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), IL-8, LTB4 и других хемотаксических агентов. Альвеолярные макрофаги также способны к продукции эластолитическихферментов (матриксных металлопротеиназ – MMP-2, MMP-9, MMP-12, катепсины K, L и S. Также через подобные механизмы, данные клетки запускают своеобразный порочный круг, привлекая в очаг поражения все большее число моноцитов. Считается, что действие макрофагов может быть обусловлено различными эпигенетическими механизмами, например активацией ядерного фактора (NF)-*κB* и тирозинкиназы c-Src, что особенно характерно для периода обострений.

Развитие эмфизематозных изменений может быть связано с Т-лимфоцитами (преимущественно с цитотоксическими Т-клетками CD8). Исходя из этого, апоптоз может быть одним из механизмов разрушения лёгочной ткани. При эмфиземе количество Т-клеток CD8 коррелирует со степеньютканевой деструкции. Такой механизм может быть связан с нарушением взаимосвязи между регуляторными Т-клетками и клетками CD8, что может наблюдаться при аутоиммунных процессах. В данном случае регуляторные клетки неполноценно подавляют цитотоксические клетки.

Возможно, определенную роль играют лимфоциты CD56, способные спонтанно вызывать гибель клеток легочной ткани – естественная цитотоксичность бывает повышена у пациентов с тяжёлыми формами ХОБЛ.

Повышение уровней всех вышеупомянутых клеточных и молекулярных маркеров воспаления в дыхательных путях часто наблюдается у пациентов со стабильной ХОБЛ с сопутствующей бактериальной инфекцией и, соответственно, повышенной бактериальной нагрузкой. Инфекционные осложнения связаны с неблагоприятными клиническими исходами, с увеличением частоты обострений и развитием системного воспаления. Как пример, при инфицировании *M. catarrhalis*, уровни TNF-α, CXCL-8 и нейтрофилов в мокроте, как правило, выше, чем в интактных образцах.

Также увеличение средней бактериальной нагрузки и появление новых видов возбудителей коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$). У пациентов со снижением ОФВ1 ниже 50% от должного в составе респираторной микробиоты преобладают *P. aeruginosa* и *H. influenzae.* На основе подобных закономерностей, некоторые авторы предлагают рассматривать подобное снижение ОФВ1 в качестве прогностического показателя и фактора высокого риска указанных инфекций.

Вклад в развитии инфекционных и воспалительных процессов при ХОБЛвносит не только увеличение представительства отдельных микроорганизмов, но и их снижение. Например, нормальный обитатель полости рта *Rothia mucilaginosa* способен подавлять выработку хемокина ИЛ-8, а микроорганизмы рода *Prevotella* снижают продукцию ИЛ-12p70 дендритными клетками. Соответственно, для развития осложнений ХОБЛ значение могут иметь так же дисбиотические изменения в дыхательных путях.

Значение при ХОБЛ имеют и нарушения в механизмах иммунной защиты легких. В этом аспекте значительное влияние оказывает курение. Компоненты табачного дыма оказывают ряд воздействий на механический барьер в легких, что может способствовать развитию инфекций. Например, при курении снижается работа мукоцилиарного клиренса из-за нарушения функции ресничек эпителиоцитов, развивается плоскоклеточная метаплазия, увеличивается количество бокаловидных клеток и подслизистых желез, повышается проницаемость респираторного эпителия.

Функции иммунных клеток (в частности нейтрофилов и макрофагов) также могут нарушаться при воздействии этиологических агентов ХОБЛ. Сообщается о влиянии курения на снижение уровня экспрессии toll-подобного рецептора TLR-2 вупомянутых клетках у пациентов с ХОБЛ. Данный рецептор опосредует фагоцитозмикроорганизмов. Количество других рецепторов данной группы (TLR-1/2, TLR-2/6 и TLR-4), которые в норме вырабатываются различными клетками организма и связываются с так называемыми патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, также может снижаться, в особенности при ХОБЛ тяжелой степени.

Отдельно стоит отметить дисбаланс ферментов из групп протеиназ и антипротеиназ

в сторону первых агентов, что также обуславливает деструктивный характер ХОБЛ. К семейству ингибиторов сериновых протеаз α1-антитрипсин, дефицит которого может быть связан с развитием ХОБЛ на ранней стадии. В норме этот агент отвечает за ингибирование таких протеолитических ферментов, как нейтрофильная эластаза. Кроме того, данный фермент может обладать противовоспалительными, иммуномодулирующими, а также антибактериальными и противовирусными свойствами.

Клиническая картина

При возникновении ХОБЛ наиболее типичными симптомами будут кашель, выделение мокроты, одышка. Пациентов также могут беспокоить определенные внелегочные проявления: утренняя головная боль; сонливость днем и бессонница ночью (следствие гипоксии и гиперкапнии); снижение веса и потеря массы тела.

Для респираторной инфекции при ХОБЛ характерны все классические признаки бронхита, бронхиолита и/или бронхопневмонии.

Следует иметь в виду, что пожилых пациентов, пациентов на ИВЛ и пациентов с иммунодефицитом может отсутствовать лихорадка, а клинические и физикальные признаки бронхопневмонии (кашель, интоксикация, мелкопузырчатые хрипы в фокусе, ослабление дыхания) могут маскироваться физикальными признаками ХОБЛ.

Диагностика

Критериями диагностики обострения ХОБЛ являются:

-усиление кашля;

- увеличение количества отделяемой мокроты;

- изменение характера мокроты (увеличение гнойности мокроты);

- усиление одышки;

- усиление клинических признаков бронхиальной обструкции;

- декомпенсация сопутствующей патологии;

- лихорадка;

- интоксикация.

Культуральное микробиологическое исследование мокроты, промывных вод бронхов и материала, полученного с помощью зубчатой браш-биопсии, необходимо для назначения рациональной антибиотикотерапии инфекционных осложнений ХОБЛ, при которых наблюдается неконтролируемое прогрессирование патологических процессов. При этом БАЛ и браш-биопсия являются наиболее результативными методами забора материала.

Диагностически значимый титр в случае инфекций при ХОБЛ - минимум 10^3-10^4 КОЕ/мл.

Возможно увеличение титра выделяемых микроорганизмов в случае контаминации образцов содержимым носо- и ротоглотки, а также его снижение при антибактериальной терапии и благоприятном иммунном статусе. Также стоит учитывать, что значимость разных возбудителей может варьировать в зависимости от клинических данных (частота и тяжесть обострений, степень снижения ОФВ1).

В качестве дополнительного метода диагностики возможно проведение микроскопического исследования материала с окраской по Граму. Ввиду патогенеза заболевания значение может иметь общеклинический и цитологический анализ мокроты (увеличение продукции, гнойный характер, повышенное содержание макрофагов).

Лечение

При ХОБЛ назначение антибиотиков показано в следующих случаях:

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим усиление одышки и увеличение объема продуцируемой мокроты;

- пациентам с обострением ХОБЛ, имеющим усиление гнойного характера мокроты;

- пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

В зависимости от наличия отдельных факторов риска и вида возбудителя рекомендуется назначать различные препараты.

При возрасте пациента менее 65 лет, при снижении ОФВ1 менее 50% от нормальных значений, при низком количестве обострений заболевания в год, при отсутствии сопутствующей патологии, а также в случае инфекций, вызванных типичными для ХОБЛ возбудителями, как правило назначаются макролиды или ингибиторзащищенные пенициллины. В случае инфицирования представителями *Klebsiella* spp. или другими энтеробактериями, а также в случае менее благоприятных клинических показателей, наряду с ингибиторзащищенными пенициллинами назначаются фторхинолоны. При инфицировании *P. aeruginosa* (в случае системной терапии стероидами или наличия бронхоэктазий) предпочтение отдается цефалоспоринам III и IV поколения.

Профилактика

В качестве мероприятий по неспецифической профилактике ХОБЛ рекомендуется выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте и загрязнение среды в помещении. В аспекте специфической профилактики ХОБЛ важно вакцинирование противогриппозной и пневмококковой вакцинами, которое позволяет снизить частоту обострений и показатели смертности.

Список использованной литературы

1) Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:995-1013. Published 2015 Jun 2. doi:10.2147/COPD.S82518

2) Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-920. doi:10.1016/S2213-2600(18)30510-1

3) Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497-515. doi:10.1007/s00281-016-0561-5

4) Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):24-36. doi:10.1164/rccm.202009-3533SO

5) Lai HC, Lin TL, Chen TW, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. *Gut*. 2022;71(2):309-321. doi:10.1136/gutjnl-2020-322599

6) López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14-23. doi:10.1111/resp.12660

7) Russo C, Colaianni V, Ielo G, Valle MS, Spicuzza L, Malaguarnera L. Impact of Lung Microbiota on COPD. *Biomedicines*. 2022;10(6):1337. Published 2022 Jun 6. doi:10.3390/biomedicines10061337

8) Sim YS, Lee JH, Lee EG, et al. COPD Exacerbation-Related Pathogens and Previous COPD Treatment. *J Clin Med*. 2022;12(1):111. Published 2022 Dec 23. doi:10.3390/jcm12010111

9) Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230034. Published 2023 Sep 6. doi:10.1183/16000617.0034-2023

10) Tangedal S, Nielsen R, Aanerud M, et al. Lower airway microbiota in COPD and healthy controls. *Thorax*. Published online February 8, 2024. doi:10.1136/thorax-2023-220455

11) Wang R, Huang C, Yang W, et al. Respiratory microbiota and radiomics features in the stable COPD patients. *Respir Res*. 2023;24(1):131. Published 2023 May 12. doi:10.1186/s12931-023-02434-1

12) Гилифанов Е. А., Невзорова В. А., Артюшкин С. А.,и др.Микробный состав флоры верхних дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в различные периоды течения заболевания. Практическая медицина. 2015;2(87):50-

55.

13) Дзеранова Н. Я., Зотов Д. Д., Исаков В. А., Сизов А. В. Микробиом мокроты у пожилых пациентов с различными клиническими фенотипами хронической обструктивной болезни легких. University Therapeutic Journal.2021;3(3):16-26.

14) Мазурина С. А., Данилина Г. А., Смирнова М. Ю., и др. Микробиота нижних отделов дыхательных путей при хронических обструктивных заболеваниях легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018;5:53-60.doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-53-60.

15) Федотов В.Д.,Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А.Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? КМАХ.2022;24(3):202-212.doi: 10.36488/cmac.2022.3.202-212

Вопросы для самоконтроля

1. Какие эндогенные и экзогенные факторы способны оказывать влияние на развитие ХОБЛ?
2. Назовите группы респираторных инфекций при ХОБЛ в зависимости от их этиологии.
3. Какие бактериальные и вирусные агенты играют наибольшую роль в развитии инфекционных осложнений при ХОБЛ?
4. Какие процессы имеют ведущее значение в патофизиологии ХОБЛ?
5. Какие типы иммунных клеток задействованы в иммунопатогенетических механизмах ХОБЛ?
6. Какие типичные симптомы возникают у пациентов с ХОБЛ и каковы критерии диагностики обострения ХОБЛ?
7. Какие методы забора материала являются наиболее результативными для микробиологического исследования?
8. Каковы показания для назначенияантибиотиков при ХОБЛ?
9. Какие рекомендуются мероприятия по неспецифической и специфической профилактике ХОБЛ?

Тестовые задания

1. Характеристиками хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является:

А) прогрессирующее течение

Б) персистирующее частично необратимое ограничение воздушного потока

В) острое течение

Г) следствие хронического воспаления дыхательных путейна воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов

Д) следствие хронического инфекционного воспаления дыхательных путей

2. Наибольшую роль в развитии инфекционных осложнений играют следующие бактериальные агенты:

А) *Moraxella catarrhalis*

Б) *Streptococcus pyogenes*

В) *Streptococcus pneumoniae*

Г) *Staphylococcu saureus*

Д) *Haemophilus influenzae*

Е) *вирус гриппа типа А*

3.У больных с тяжелым течением ХОБЛ доля инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, составляет

А) от 10 до 20%

Б) от 20 до 64%

В) от 50 до 30%

Г) от 40 до 80%

4. К необратимым компонентам ограничения воздушного потока относятся

А) фиброз и сужение просвета дыхательных путей

Б) потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции

В) сокращение гладкой мускулатуры бронхов

Г) накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах

5. Основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ является

А) экспираторное ограничение воздушного потока

Б) смешанное ограничение воздушного потока

В) инспираторное ограничение воздушного потока

6. К необратимым причинам экспираторного ограничения воздушного потока относятся

А) сокращение гладкой мускулатуры бронхов

Б) фиброз и сужение просвета дыхательных путей

В) потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции

Г) накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах

7.Основные симптомы ХОБЛ

А) утренний кашель с отделением слизистой мокроты, который постепенно начинает беспокоить в течение суток, усиливаясь в холодную и сырую погоду

Б) приступы затруднения дыхания, удушья, свистящее дыхание, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке

В) одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель

8. Отказ от курения

А) оказывает небольшое влияние на прогрессирование ХОБЛ

Б) не оказывает влияния на прогрессирование ХОБЛ

В) является самым эффективным вмешательством, оказывающим большое влияние на прогрессирование ХОБЛ

9.Антибактериальные препараты при обострении ХОБЛ назначаются при

А) тяжелом обострении

Б) уровне С- реактивного белка <10 мг/л

В) потребности в инвазивной илинеинвазивной вентиляции легких

Г) увеличении объема мокроты

10. Антибиотикотерапия инфекций, вызванных типичными для ХОБЛ возбудителями, как правило, включает

А) амоксициллин + клавулановая кислота либо макролиды

Б) карбапенемы либо респираторные фторхинолоны

В) амикацин либо респираторные фторхинолоны

Г) амоксициллин + клавулановая кислота и респираторные фторхинолоны

Задача

1. Мужчина, 60 лет, пенсионер. Жалобы: на одышку с затрудненным выдохом в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, приступообразный кашель со скудной слизистой мокротой, отеки стоп, голеней, бедер. В детстве отмечал частые простудные заболевания (2-3 раза в год), сопровождающиеся кашлем, дважды - затяжные пневмонии. С 45 лет беспокоит постоянный кашель, возникла необходимость по утрам

откашливать мокроту, периодические обострения заболевания с усилением кашля, отделением слизисто-гнойной мокроты. С 50 лет появилась преходящая одышка, с 55 лет одышка стала постоянной, вначале при небольшой физической нагрузке, а последний год в покое. В настоящее время после перенесенного гриппа усилились кашель и выделение мокроты, в течение месяца наросла одышка. Больной курит с 15 лет, в прошлом злоупотреблял алкоголем, работа была связана с профессиональными вредностями (строитель). Аллергологический анамнез – без особенностей.

Сформулируйте предварительный диагноз по имеющимся данным. Какие факторы способствовали развитию заболевания у данного пациента? Какие описаны критерии диагностики обострения? Какой биологический материал можно взять у данного больного и как провести лабораторную диагностику? Какое лечение должно быть назначено?

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) является полиэтиологичным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Этиология

Эндогенным предрасполагающим к БА фактором является наследственная предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, к экзогенным факторам – воздействие определенных аллергенов, возбудителей инфекций (в первую очередь вирусов), профессиональных вредностей и веществ, загрязняющих атмосферу.

Эпидемиология

Около 348 млн. пациентов во всем мире страдают БА. В России распространенность БА среди взрослых составляет примерно 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Каждый год приблизительно 250 000 людей умирают по причине БА. Показатели смертности от астмы у детей составляют в среднем 2,5 на 1 млн. населения.

В детском возрасте БА развивается преимущественно у пациентов мужского пола, а в подростковом и взрослом – у женщин. Стоит отметить, что значительная часть пациентов (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы БА, рефрактерные к традиционным методам лечения.

В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Патогенез

В основе патофизиологии БА лежит снижение диаметра респираторных путей вследствие обструкции. Сужение в свою очередь вызвано хроническим воспалением стенок органов дыхания, которое характеризуется инфильтрацией различными иммунными клетками, например дендритными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, базофилами, лимфоцитами, врождёнными лимфоидными клетками (innate lymphoid cell, ILC). Взаимодействие данных клеточных агентов приводит к развитию к гиперреактивности дыхательных путей. При развитии БА тяжелой степени развивается гиперпродукция слизи с образованием стойких слизистых пробок и ремоделирование тканей (в том числе гиперплазия гладкой мускулатуры), что приводит к более выраженной обструкции.

Бронхиальная астма может проявляться различными фенотипами. Одним из

наиболее распространенных подобных фенотипов является аллергическая астма, которая, как правило, начинается в детском возрасте и связана с реакциями Т-хелперов 2 типа (Th2). Очень часто данная форма астмы бывает ассоциирована с другими аллергическими заболеваниями, например, атопическим дерматитом или аллергическим ринитом. Такой фенотип вызывается в раннем возрасте контактами с аллергенами окружающей среды, в том числе продуктами жизнедеятельности домашнихклещейи тараканов, пыльцой или шерстью животных.

В более позднем возрасте БА обычно связана с профессиональными аллергенами. Также эта форма обычно хорошо купируется стандартными методами терапии БА. При распознавании аллергенов специфические Th2-клетки продуцируют такие цитокины как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые приводят к привлечению большого количества эозинофилов в стенкиреспираторного тракта, гиперпродукции слизи ивыработке иммуноглобулина Е (IgE) В-клетками. Начало заболевания часто связывают с критическим периодом развития иммунитета и легких. Изменения в респираторном тракте в это время могут привести к изменениям в поведении иммунных клеток, которые сохраняются еще долгое время после исчезновения первоначального триггера.

Фенотип неаллергической астмы обычно развивается с поздним началом, причем чаще он встречается у женщин и у пациентов с ожирением. При этом очень часто подобная форма рефрактерна к терапии БА (в том числе 4 и 5 ступени). Фенотипы астмы с поздним началом были классифицированы на астму с поздним началом Th2-типа и не-Th2-типа. Не-Th2-форма часто ассоциируется с ожирением, старением и курением. Считается, что превалирующее значение при данной форме имеют клетки Th1 и Th17, а также ILC типов 1, 2 и 3. Th2-ассоциированная форма часто сопровождается рецидивирующим и хроническим риносинуситом с образованием полиповносовой полости и может быть связана с высоким количеством эозинофилов в дыхательных путях. При это характер воспаления при неаллергической астме может быть различным: эозинофильным, нейтрофильным, малогранулоцитарным или смешанным.

Иногда в отдельные фенотипы выделяют БА с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей, у пациентов с ожирением, трудную для лечения БА.

Большое значение для развития воспаления при БА имеет состояние респираторного эпителия. При нарушении его проницаемости (вследствие потери клеточных контактов) повышается чувствительность организма к аллергенам. Кроме того, эпителиоциты способны вырабатывать ряд цитокинов, приводящих к ответу со стороны Th2-клеток.Выделение данных цитокинов опосредовано воздействием внешних триггеров на TLR и нуклеотидсвязывающие рецепторы олигомеризации (NOD-подобные рецепторы),

экспрессируемые эпителиальными клетками.Воздействие аллергенов индуцирует продукцию таких молекул, как IL-1α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактора (ГМ-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β). Отдельные аллергены, например, *Aspergillus fumigatus* и белок кошачьей перхоти Feld1, стимулируют высвобождение таких факторов, как IL-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и IL-25.

После образования специфических Th2-клеток, под влиянием продуцируемых ими цитокинов В-клетки (в свою очередь образующиеся в основном из пула IgG-позитивных клеток памяти) начинают вырабатывать IgE. Хотя секреция иммуноглобулинов преимущественно происходит во вторичных лимфоидных органах, некоторые исследователи считают, что этотпроцесс может происходить и в слизистой оболочке легких пациентов с БА (локальная выработка IgE).

Эффект IgE опосредуется через связывание с рецепторами FceRI и CD23, расположенных на базофилах, тучных клетках, эозинофилах, клетках гладкой мускулатуры, эндотелиальных и эпителиальных клетках.

Связывание аллергеном двух соседних молекул IgE активирует тучные клетки и базофилы, что приводит к высвобождению биологически активных медиаторов воспаления (гистамин, протеазы, простагландинD2, Th2-ассоциированные цитокины – IL-4, IL-5, IL-13, IL-9).

В дыхательных путях тучные клетки локализуются вблизи подслизистых желез и гладкой мускулатуры, и продукция вышеуказанных агентоввносит вклад в основные элементы патогенеза БА, о которых говорилось выше (гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и гипертрофия и гиперплазия мышечной ткани).

Важную роль в развитии процессов, специфичных для БА, играют активированные эозинофилы. Свое биологическое действие они реализуют через выработку различных цитотоксических белков: основного связывающего белка (MBP), эозинофильной пероксидазы (EPO), катионного белка эозинофилов (ECP) и эозинофильного нейротоксина (EDN). Кроме того, данные клетки также продуцируют цитокины Th2-ответа и острые провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-8).

Доказано, что численность отдельных бактерий в дыхательных путях у пациентов с БА повышена в сравнении со здоровой популяцией. В первую очередь это касается родов *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria*. Также специфичный микробиологический пейзаж характерен для пациентов, получающих терапию в виде ингаляционных кортикостериодов и у которых воспалительный процесс в легких обладает преимущественно нейтрофильным

профилем. В данном случае респираторная микробиота будет характеризоваться повышенным представительством микроорганизмов из родов *Haemophilus* и *Moraxella,* а также энтеробактерий (в особенности *Klebsiella pneumonia* при тяжелых формах БА). У пациентов с аллергической формой астмы и с эозинофильным типом воспаления часто отмечают повышенное содержание бактерий из родов *Fusobacterium* и *Porphyromonas.*

Отдельные микроорганизмы способны влиять на выработку определенных медиаторов воспаления. Например, *Moraxella catarrhalis* приводит к образованию нейтрофильных инфильтратов и повышенной секреции IL-1β, IL-6 и TNF-α, *Haemophilus influenzae* индуцирует Th-1 ответ и продукцию IL-17, а также способствует переходу БА в рефрактерную для терапии кортикостероидами форму.

Важным фактором в развитии БА выступают вирусы. Особенно велико значение респираторно-синцитиального вируса и риновируса. При риновирусной инфекции происходит процесс сенсибилизации, ведущий к повышенному образованию эпителиальными клетками IL-25 и IL-33, что активирует воспаление Th2-типа. Значение для прогрессирования БА имеет и бронхиолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом, приводящий к повышенному привлечению тучных клеток в дыхательные пути, а также к увеличению концентрации IL-6, IL-8, TNF-α и IFN-α. Гиперреактивность дыхательных путей так же может опосредоваться вирусом гриппа через индукцию выработки IL-13 и IL-33.

При БА из дыхательных путей пациентов часто выделяются грибы, в особенности представители родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Alternaria* и *Cladosporium.* Данные микроорганизмы непосредственно вносят вклад в сенсибилизацию и развитие характерных для астмы процессов, что прежде всего связано с такими компонентами грибковых клеток, как маннаны, хитин и β-глюканы. Подобные агенты являются одними из наиболее распространенных домашних аллергенов. Сенсибилизация, как правило, возникает вторично по отношению к естественному иммунному ответу Т-хелперов 2-го типа и эозинофилов.

Отдельно стоит отметить, что у детей и у пациентов с тяжелой формой БА часто из легких выделяются грибы рода *Pneumocystis*, которые также могут индуцировать развитие аллергической БА с преобладанием Th-2 ответа. Колонизация данными грибами, особенно для детей первого года жизни, выступает предрасполагающим фактором для развития БА в будущем.

Клиническая картина

Типичными симптомами для БА являются свистящие хрипы и экспираторная одышка, в отдельных случаях эпизоды удушья. Симптоматика часто ухудшаются ночью

или ранним утром. Течение астмыможет быть вариабельным: от довольно продолжительных бессимптомных периодов с нормальной функцией дыхания до обострений с прогрессирующим усилением одышки, учащением приступов удушья, повышением потребности в симптоматической терапии.

К обострению заболевания могут приводить различные провоцирующие факторы, индуцирующие воспалительные процессы в дыхательных путях или развитие бронхоспазма. К данным факторам относятся:

- инфекции респираторного тракта (в основном вирусные)
- аллергены
- аэрополлютанты
- физическая нагрузка
- метеорологические факторы
- прием некоторых лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, НПВС)
- эмоциональные реакции

Диагностика

В лабораторной диагностике наибольшее значение имеют общий анализ крови и цитологическое исследование мокроты (с целью выявления повышенного уровня эозинофилов для подтверждения диагноза и определения фенотипа БА), а также анализ крови на общий уровень IgE и аллергенспецифических IgE к наиболее распространенным аллергенам растительного, животного и химического происхождения. Пациентам с сопутствующими инфекциями дыхательных путей рекомендован анализ крови на общий уровень иммуноглобулинов A, M и G.

Рекомендуется проводить микробиологическое исследование мокроты с посевом материала на питательные среды, в том числе с целью выявления мицелиальных и дрожжевых грибов, для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы с другой патологией, или в случае неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы для выявления сопутствующих заболеваний.

Лечение

При лечении БА используется так называемый ступенчатый подход, включающий различные варианты терапии с применением ингаляционных бета-адреномиметиков, М-холиноблокаторов и глюкокортикостероидов. Первоначальный выбор ступени зависит от выраженности клинических проявлений БА и наличия факторов риска обострений заболевания. Далее объем терапии корректируется в зависимости от данных факторов.

Возможно назначение глюкокортикостериодов системного действия пациентам с

тяжелой БА, неконтролируемой объемом терапии, соответствующим последней ступени (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостериодов и бета-адреномиметиков длительного действия). Перспективной группой лекарственных средств являются препараты для биологической терапии БА (моноклональное антитело к IgE омализумаб, ингибиторы IL Moraxella catarrhalis меполизумаб и реслизумаб).

Противомикробные препараты системного действия рекомендуется назначать только при подтвержденных микробиологически сопутствующих инфекциях (бронхит, пневмония). Однако возможно назначение азитромицина взрослым пациентам со стойкой симптоматикой БА на фоне терапии высокими дозами кортикостероидов, бета-адреномиметиков и генно-инженерных биологических препаратов.

Профилактика

К мерам первичной профилактики, позволяющим минимизировать риск развития БА у ребенка в течение первых пяти лет жизни, относятся:

- отказ от курения во время беременностии после рождения ребенка;

- своевременное выявление и коррекция дефицита витамина D у беременных женщин с БА;

- выбор естественных родов в качестве способа родоразрешения при отсутствии противопоказаний;

- минимизация использования антибактериальных препаратов системного действия в течение первого года жизни ребенка.

Также значение имеет аллерген-специфическая терапия аллергического ринита, выступающего одним из факторов риска развития БА.

Вторичная профилактика основана на исключении факторов риска обострений БА (аллергенов, профессиональных вредностей и т.д.). Также рекомендуется проводить вакцинацию пациентам с БА в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью предотвращения возникновения инфекционных осложнений.

Список использованной литературы

1) Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241-255. doi:10.1016/j.immuni.2020.01.007

2) Behera D, Sehgal IS. Bronchial asthma--Issues for the developing world. *Indian J Med Res*. 2015;141(4):380-382. doi:10.4103/0971-5916.159237

3) Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma [published

correction appears in Cell. 2021 Apr 29;184(9):2521-2522. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.019]. *Cell*. 2021;184(6):1469-1485. doi:10.1016/j.cell.2021.02.016

4) Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):372-381.e3813. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.048

5) Huang YJ, Boushey HA. The bronchial microbiome and asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(10):1178-1180. doi:10.1164/rccm.201309-1702ED

6) Hufnagl K, Pali-Schöll I, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):75-93. doi:10.1007/s00281-019-00775-y

7) Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):673-681. doi:10.1016/j.jaip.2022.01.006

8) Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.003

9) Katsoulis K, Ismailos G, Kipourou M, Kostikas K. Microbiota and asthma: Clinical implications. *Respir Med*. 2019;146:28-35. doi:10.1016/j.rmed.2018.11.016

10) Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1430-1441. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.001

11) Ver Heul A, Planer J, Kau AL. The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):350-363. doi:10.1007/s12016-018-8719-7

12) Wang J, Chai J, Zhang L, et al. Microbiota associations with inflammatory pathways in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(5):697-705. doi:10.1111/cea.14089

13) Огородова Л.М., Федосенко С.В., Попенко А.С., Петров В.А., Тяхт А.В., Салтыкова И.В., Деев И.А., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Говорун В.М., Кострюкова Е.С. Сравнительный анализ орофарингеальной микробиоты у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой различной степени тяжести. Вестник РАМН. 2015; 70 (6): 669–678. Doi: 10.15690/vramn532

14) Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Ровкина Е. И., Яковлева В. К. Бронхиальная астма и инфекции.БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2008;3(31):18-23

15) Федосенко С.В., Огородова Л.М., Куликов Э.С., и др.Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой.Вестник Российской академии медицинских наук.2014: 69(3-4);71-76.doi:10.15690/vramn.v69i3-4.999.

Вопросы для самоконтроля

1. Как часто встречается бронхиальная астма?
2. Объясните причины возникновения данного заболевания.
3. Кто чаще заболевает бронхиальной астмой?
4. Каковы первые признаки развития бронхиальной астмы?
5. Какие механизмы лежвт в основе патофизиологии бронхиальной астмы?
6. Охарактеризуйте различные фенотипы бронхиальной астмы.
7. Какие микроорганизмы имеют значение в развитии бронхиальной астмы?
8. С какой целью рекомендуется проводить микробиологическое исследование?
9. В каких случаях в лечении бронхиальной астмы необходима противомикробная терапия?

Тестовые задания

1. В России распространенность БА среди взрослых составляет примерно

А) 5%

Б) 6,9%

В) 8,5%

Г) 10%

2. Численность отдельных бактерий в дыхательных путях у пациентов с БА повышена численность следующих бактерий

А) *Staphylococcus*

Б) *Moraxella*

В) *Haemophilus*

Г) *Neisseria*

Д) *Streptococcus*

Е) *Klebsiella*

3. Основной симптом при бронхиальной астме

А) инспираторная одышка

Б) кашель с гнойной мокротой

В) кровохарканье

Г) приступ удушья

4. Факторы риска ХОБЛ:

А) курение табака

Б) пассивное курение

В) производственные факторы

Г) загрязнение воздуха в помещениях и вне

Д) все вышеперечисленное

5. Факторы, индуцирующие воспалительные процессы в дыхательных путях или развитие бронхоспазма

А) аллергены

Б) метеорологические факторы

В) вирусы

Г) физическая нагрузка

Д) эмоциональные реакции

Е) все перечисленное

6. В лабораторной диагностике БА применяют

А) цитологическое исследование мокроты

Б) анализ крови на аллергенспецифические IgE

В) метод ПЦР

Г) анализ крови на общий уровень IgE

Д) анализ крови на общий уровень иммуноглобулинов А, М и G

Е) микробиологическое исследование мокроты

7. Антибиотиками выбора для лечения обострений ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без факторов риска являются:

А) амоксициллин

Б) азитромицин

В) цефиксим

Г) ципрофлоксацин

Д) бензилпенициллин

8. Препарат, который представляет собой рекомбинантные моноклональные антиIgE-антитела, связывающиеся с участком молекулы IgE, необходимым для ее взаимодействия с клеточным IgE-рецептором

А) Омализумаб

Б) Бенрализумаб

В) Меполизумаб

Г) Ритуксимаб

Задачи

1. Больная В. 43 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на ежедневные приступы удушья с преимущественным затруднением выдоха на фоне часто возникающего в течение дня дыхательного дискомфорта, не менее 2-3 раз в неделю просыпается по ночам из-за сухого кашля и затруднения дыхания. Отмечает также общую слабость, недомогание. Для улучшения дыхания 3-4 раза в день и иногда ночью делает ингаляции беротека. После приступа удушья отходит небольшое количество вязкой стекловидной мокроты. Больна в течение 3-х лет: беспокоили затруднение дыхания, першение в горле и кашель при уборке квартиры, отмечала также появление таких же симптомов ежегодно в июне. В июле все симптомы обычно исчезали. Последнее ухудшение состояния (появление приступов удушья) возникло 2 недели назад после перенесенного ОРЗ. У больной дважды была аллергическая реакция (крапивница) на клубнику, из лекарственных средств отмечалась непереносимость пенициллина. Мать пациентки также беспокоили приступы удушья. Из лечебных средств в настоящее время использует только бронхолитики короткого действия (беротек, сальбутамол). Дыхание громкое, со свистами и шумом.

Сформулируйте предварительный диагноз по имеющимся данным. Какие факторы (эндогенные, экзогенные) способствовали развитию заболевания у данной пациентки? Какие описаны критерии диагностики обострения? Какой биологический материал можно взять у данного больного и как провести лабораторную диагностику? Какое лечение должно быть назначено? Показан ли прием антимикробных препаратов?

2. У женщины 42 лет с ранее установленным диагнозом бронхиальной астмы при очередном обострении заболевания было проведено обследование и выявлено: эозинофилия крови 26%, эозинофилия мокроты 38%. Объясните возможные причины полученных резких отклонений. Определите план обследования для уточнения диагноза. Определите варианты лечения в зависимости от предполагаемого диагноза.

Ответы к тестам и задачам

Staphylococcus aureus

Тестовые задания

1. Ответ: а, г, е, з
2. Ответ: а, б, в
3. Ответ: г
4. Ответ: д
5. Ответ: а, в, г
6. Ответ: в
7. Ответ: б
8. Ответ: г
9. Ответ: а, б, в
10. Ответ: г
11. Ответ: б

Задача 1.

Ответ: возможной причиной является нозокомиальная вспышка, вызванная стафилококками. Источником инфекции могут быть медицинские работники родильного дома с гнойно-воспалительными заболеваниями или стафилоносители. Материалом для исследования могут быть гной от больных новорожденных, мазок из зева и носоглотки медицинского персонала, смывы с рук, предметов окружающей среды. Необходимым мероприятием является установление источника инфекции. Это возможно определить путем совпадения возбудителя инфекции (на основании определения его фаготипа, антибиотикограммы), выделенного из гноя новорожденных и медицинского персонала. Проводится санация источников инфекции, дезинфекция помещений, ультрафиолетовое облучение воздуха.

Задача 2.

Ответ: Причиной заболевания у пациента являются стафилококки. Необходимо использовать бактериологический метод исследования, сделать посев на чашки Петри с кровяным и желточно-солевым агаром, определить лецитиназную, гемолитическую, каталазную, плазмокоагулирующуюактивность, способность разлагать глюкозу и маннит в анаэробных условиях, антибиотикограмму. Для лечения необходимо назначение антибиотиков с учетом результата антибиотикограммы местно или системно.

Задача 3.

Ответ: Предположительной причиной пищевого отравления являются пирожные с кремом. Наиболее вероятным возбудителем, попавшим в крем, является золотистый стафилококк. Размножаясь в продуктах, золотистый стафилококк выделяет экзотоксин (энтеротоксин), который вызывает пищевое отравление. Повышенное содержание белков и углеводов благоприятно для размножения этой бактерии и выделения токсина. Следует заметить, что пищевое отравление произошло в летнее время года, поскольку наиболее благоприятной температурой для накопления энтеротоксина является 35º С. При комнатной температуре время накопления энтеротоксина от 4 до 6 часов. Материалом для исследования являются остатки пищи (крем), рвотные массы, испражнения, промывные воды желудка. Необходимо провести выделение чистой культуры *S. aureus*, как наиболеечастой причины пищевого отравления при употреблении подобных продуктов питания.

Необходимо использовать бактериологический метод исследования, сделать посев на чашки Петри с кровяным и желточно-солевым агаром, определить лецитиназную, гемолитическую, каталазную, плазмокоагулирующуюактивность, способность разлагать глюкозу и маннит в анаэробных условиях, антибиотикограмму. Для диагностики пищевых токсикозов используют методы обнаруженияв материалах от больных (рвотных массах, промывных водах) и в пищевыхпродуктах экзотоксинов микробов. Необходимыми мероприятиями профилактики являются: исключение попадания микроорганизмов в пищу (правильная работа персонала, строгий санитарный надзор за пищевым сырьем, строгий санитарный надзор за условиями получения, хранения, транспортировки, обработки и реализации пищевой продуктов и готовой пищи, контроль здоровья персонала, соблюдение правил личной гигиены персоналом); создание оптимальных условий хранения, транспортировки пищевых продуктов.

Streptococcus pneumoniae

Тестовые задания

1. Ответ: а,в,д,е
2. Ответ: г
3. Ответ: г
4. Ответ: г,д
5. Ответ: б,в,г
6. Ответ: г
7. Ответ: г
8. Ответ: д
9. Ответ: в

Задача 1.

Ответ: Использован микроскопический (бактериоскопический) метод исследования. Нет, на основании этого исследования нельзя точно установить, какой организм является возбудителем пневмонии у пациента. Необходимо провести дополнительные исследования для идентификации выявленных грамположительных кокков. Из грамположительных кокков в качестве возбудителя пневмониинаиболее вероятны *S. pneumoniae* (пневмококк) или *S. aureus*. Необходимо провести посев мокроты на кровяной агар для выделения стрептококка или желточно-солевой агар (ЖСА) для выделения стафилококка. На ЖСА растет только стафилококк. В случае роста на кровяном агаре необходимо оценить характер гемолиза (пневмококк дает альфа-гемолиз) и продолжить выделение чистой культуры на сахарном бульоне. В дальнейшем для дифференциации с другими стрептококками необходимо оценить рост в присутствии оптохина и желчи (пневмококк не растет), по ферментации инулина, поставить реакцию набухания капсул (в присутствии гомологичной сыворотки капсула пневмококков резко набухает). При идентификации возбудителя пневмонии необходимо определить его чувствительность к антибиотикам для проведенияэффективной антибиотикотерапии.

Задача 2.

Исследуемый материал – мокрота. При выполнении микробиологического метода наиболее ценное диагностическое значение имеют появление зон альфа-гемолиза и чувствительность возбудителя к оптохину и желчи. Возможно использование кровяного агара с содержанием оптохина или посев на бульон с содержанием желчи. С целью выявления вирулентных штаммов, продуцирующих пневмолизин, производят посев материала на кровяной агар в анаэробных условиях. Для специфической профилактики

используют полисахаридную пневмококковую вакцину Пневмо 23 (для взрослых) и пневмококковую конъюгированную вакцину Превенар 13 (для детей), содержащие 23 и 13 капсульных антигена *S. pneumoniae* соответственно. Иммунизация вакциной Пневмо 23 проводится среди групп риска через 5-10 летний интервал.

Тестовые задания

1. Ответ: б
2. Ответ: в
3. Ответ: б
4. Ответ: а,б,в,д
5. Ответ: а,в,д
6. Ответ: а
7. Ответ: а,в,г,д,е
8. Ответ: а,в,г,д,е,ж
9. Ответ: г
10. Ответ: а
11. Ответ: б

Задача 1.

Ответ: материалом для исследования является гнойное отделяемое раны. Необходимо провести бактериоскопический, бактериологический, серологический методы исследования и определение чувствительности к антибиотикам. При микроскопии мазков, окрашенных по Граму, обнаруживают грамотрицательные неспорообразующие палочки. При бактериологическом исследовании необходимо оценить специфический запах, исходящий от культуры, пигментообразование, биохимические особенности. Из-за образования пигмента *Pseudomonas aeruginosa* окрашивает агар в зеленый цвет. Селективная среда — ЦПХ-агар (питательный агар с цетилперидиниум-хлоридом). При биохимической идентификации для синегнойной палочки характерны признаки: каталаза - положительна, восстанавливает нитраты, разлагает аргинин, способна окислять глюкозу в OF-тесте. *Pseudomonas aeruginosa* на кровяном агаре образуют зоны гемолиза, способна проявлять желатиназную активность. Серологический метод исследования направлен на обнаружение специфическихантител к антигенам синегнойной палочки. В качестве этиотропной терапии для лечения пациента назначают антибиотики с учетом антибиотикограммы, иммунные сыворотки и иммуноглобулины, бактериофаги.

Задача 2.

Ответ: в данном случае можно заподозрить синегнойную инфекцию. Её возбудителем является *Pseudomonas aeruginosa.* Цитотоксином является экзотоксин А синегнойной палочки. Он вызывается глубокие нарушения клеточного метаболизма в результате подавления синтеза белка во всех клетках и тканях. Он является АДФ-

рибозилтрансферазой, которая ингибирует фактор элонгации EF-2, вызывая нарушение синтеза белка. Кроме того, данный токсин подавляет синтез иммуноглобулинов. Факторами риска развития синегнойной инфекции являются: предшествующая колонизация *P. aeruginosa*, длительная госпитализация, сахарный диабет, ожоговая болезнь, муковисцидоз, онкологические заболевания, состояние после трансплантации органов. Для лечения тяжелых форм синегнойной инфекции используется гипериммунная плазма. При местном лечении инфекций кожи, вызванных *P. aeruginosa,* используют антисинегнойный гетерологичный иммуноглобулин. Для лечения гнойных инфекций кожи, абсцессов и других заболеваний синегнойной этиологии (за исключением сепсиса) используют синегнойный бактериофаг (бактериофаг пиоцианеус) или поливалентный жидкий пиобактериофаг.

Задача 3.

Ответ: Предполагаемые возбудители: *Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.* Метод диагностики – микробиологический. Селективная среда для *P. aeruginosa* — ЦПХ-агар (питательный агар с цетилперидиниум-хлоридом). При биохимической идентификации для синегнойной палочки характерны признаки: каталаза - положительна, восстанавливает нитраты, разлагает аргинин, способна окислять глюкозу в OF-тесте. *P. aeruginosa* на кровяном агаре образуют зоны гемолиза, способна проявлять желатиназную активность. Среды для *Staphylococcus aureus* – желточно-солевой, молочно-солевой и кровяной агар (обладает гемолитической активностью). При биохимическом исследовании выделенных чистых культур значение имеют тест на плазмокоагулазу и каталазу, ферментацию глюкозы и маннита.

Специфическая профилактика синегнойной инфекции - вакцинация - показана пациентам из групп риска (иммунокомпрометированные лица). Примером может быть применяемая в России поливалентная вакцина, содержащая антигены 7 серотипов *P. aeruginosa.*

Тестовые задания

1. Ответ: б,в,е
2. Ответ: в
3. Ответ: б
4. Ответ: в
5. Ответ: бг
6. Ответ: а
7. Ответ: б
8. Ответ: в
9. Ответ: в,г
10. Ответ: г

Задача 1.

Ответ: У пациента можно предположить диагноз «Легионеллёз, болезнь легионеров». Возбудителем данного заболевания является *Legionella pneumophila.* Такое заключение можно сделать на основании клинической картины (лихорадка, непродуктивный мучительный кашель, сменяющийся влажным с выделением слизисто-гнойной мокроты, одышка, признаки поражения других органов и систем – диарея, заторможенность сознания); на основании эпидемиологических данных (вернулся 7 дней назад из заграницы, что укладывается в инкубационный период заболевания, составляющий 2-10 дней, в командировке проживал в гостинице, где возбудитель мог присутствовать в душевой комнате или кондиционере.

Для идентификации микроорганизма необходимо провести бактериоскопический, бактериологический метод исследования с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам. При микроскопии мазка, окрашенного по Граму, обнаруживаются грамотрицательные подвижные неспороообразующие палочки. При проведении бактериологического исследования следует учитывать, что легионеллы являются аэробами, растущими только на сложных питательных средах (буферно-угольный дрожжевой агар) собязательным добавлением цистеина, пирофосфата железа икетоглутаровой кислоты в связи с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при 35 °С в атмосфере 2,5—3% CO_2втечение 3—6 сут. Выросшие на питательной среде колонии имеют вросший центр с образованием коричневого пигмента. Могут культивироваться в желточном мешке куриного эмбриона и культурах клеток. При биохимической идентификации определяются каталазоположительные, не ферментирующие углеводы, не продуцирующие уреазу, не

восстанавливающие нитраты микроорганизмы. Особенностью *L. pneumophila* является способность гидролизоватьгиппурат натрия.

Задача 2.

Ответ: в данном случае можно заподозрить легионеллёзную инфекцию – лихорадку Понтиак. Её возбудителем является *L. pneumophila.* Превалирующий путь передачи данного возбудителя – воздушно-капельный. К факторам, предрасполагающим к легионеллезу, относятся: пожилой возраст, мужской пол, иммуносупрессия, хронические заболевания лёгких, злоупотребление алкоголем, злокачественные новообразования, избыток железа в организме, курение в анамнезе. *L. pneumophila* встречается практически повсеместно, причем как в естественных, так и в антропогенных ареалах. В первом случае возбудитель встречается в почве и в пресноводных ручьях или озёрах. Во втором случае: в душевых, бассейнах, различных разбрызгивателях и системах охлаждения, в особенности в кондиционерах. Персистирование происходит из-за способности к внутриклеточному размножению в таких клетках, как нейтрофилы и альвеолярные макрофаги, непосредственно после попадания возбудителей в легочную ткань вследствие ингаляции или аспирации.

Тестовые задания

1. Ответ: в,г,д,ж,з
2. Ответ: а,б,г,д
3. Ответ: г
4. Ответ: б,е
5. Ответ: а,б
6. Ответ: е
7. Ответ: б
8. Ответ: а,б,в,г,д
9. Ответ: а,б,в
10. Ответ: а,в,ж

Задача 1.

Ответ: Возбудителем инфекции, развившейся у ребенка, является *H. influenzae.* Данный микроорганизм вызвал повреждение мозговых оболочек, у ребенка развился менингит. Данный диагноз можно поставить на основании клинических проявлений в виде сильной головной боли, многократной рвоты, лихорадки $39{,}5^0$C, фотофобии. Ребенок мог заразиться воздушно-капельным путем от больного гемофильной инфекции. Необходимо провести люмбальную пункцию для последующего анализа ликвора. Проводят бактериоскопию ликвора с использованием окраски по Граму, при которой будут обнаружены грамотрицательные палочковидные или овоидные бактерии. Бактериологическое исследование проводят путем посева ликвора на шоколадный агар с определением чувствительности к антибиотикам, в среднем через двое суток образуются слизистые, крупные, круглые, радужные S-формы колоний сероватого цвета, характерные для капсульных штаммов *H. influenzae*, или же бескапсульные, более мелкие, полиморфные, мелкозернистые колонии с неровными краями (R-формы). Идентификацию выделенных культур проводят по определению потребности в факторах V и X, отсутствию бета-галактозидазной активности и зон гемолиза. Необходима обязательная госпитализация в стационар. Этиотропная терапия проводится на основании результатов исследования на чувствительность возбудителя к антибиотикам. Возможно использование ингибиторзащищенных пенициллинов (амоксиклав), цефалоспоринов III-IV поколения (цефотаксим, цефепим), хлорамфеникола, фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин).

Задача 2.

Ответ: у ребенка развилась пневмония. Возможные возбудители: стафилококк, стрептококк, клебсиелла, легионелла, микоплазмы. Предполагаемым возбудителем заболевания является *H. influenzae.* Это можно подтвердить с помощью бактериоскопического метода (при микроскопии мазка, окрашенного по Граму выявляются грамотрицательные, овоидные или палочковидные бактерии), бактериологического метода (посев мокроты на шоколадный агар с определением чувствительности к антибиотикам), полимеразной цепной реакции (обнаружение ДНК *H. influenzae* в исследуемом материале). В данном случае необходима госпитализация ребенка. Обязательно проводится этиотропная терапия в виде назначения антибиотиков с учетом чувствительности микроорганизма к ним. Возможно использование ингибиторзащищенных пенициллинов (амоксиклав), цефалоспоринов III-IV поколения (цефотаксим, цефепим), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин). Специфическим методом профилактики гемофильных инфекций (тип b) является вакцинация. Она введена в Национальный календарь профилактических прививок РФ для детей из групп риска. Для профилактики используется полисахаридная вакцина (Хиберикс, комплексная вакцина Пентаксим).

Тестовые задания

1. Ответ: в,д,е,ж
2. Ответ: д
3. Ответ: б
4. Ответ: а,б,в
5. Ответ: а,в,г,е,з
6. Ответ: а,в,д,е,з
7. Ответ: а,е
8. Ответ: а,в
9. Ответ: д
10. Ответ: а,г,д

Задача 1.

Ответ: у пациента предварительным диагнозом является «Внебольничная правостороння пневмония». В связи с молодым возрастом пациента возможными возбудителями заболевания могут быть *S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae*. Опираясь на данные эпидемиологического анамнеза (14 дней назад заболели ребенок и жена с жалобами на повышение температуры до 37,9^{0}С, слабость, сухой изнуряющий кашель), клиники (37,5^{0}С, слабость, потливость, головная боль и сухой кашель в течение недели) наиболее вероятным возбудителем является *M. pneumoniae.* Для подтверждения этиологии заболевания необходимо провести бактериологический метод исследования (посев мокроты на плотные питательные среды с добавлением сыворотки крови, аминокислот, витаминов, фосфолипидов для получения культуры *M. pneumoniae*и определение чувствительности к антибиотикам), иммуноферментный анализ для выявления IgM к *M. pneumoniae,* полимеразную цепную реакцию для выявления ДНК бактерии. Для лечения данной инфекции можно использовать тетрациклины, макролиды и фторхинолоны.

Задача 2.

Ответ: у пациента можно предположить заболевание «Острый бронхит». Возможным возбудителем заболевания является *M. pneumoniae,* так как пациент имеет молодой возраст, иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция с нерегулярным приемом АРВТ), 14 дней назад был контакт с больным человеком, имеющим похожие симптомы, в клинике есть ассиметричность проявлений в легких. Ведущим фактором патогенности является способность к адгезии, которая реализуется с помощью белка Р1,

взаимодействующего с сиалогликопротеинами клеток хозяина. Эндотоксин способен поражать цилиарный аппарат дыхательных путей. Гемолизины возбудителя способствуют развитию окислительного стресса в эритроцитах и эпителиоцитах респираторного тракта, что приводит к повышению внутриклеточных ионов кальция и повреждению клеточной мембраны. Для подтверждения возбудителя заболевания необходимо провести бактериологический метод исследования (посев мокроты на плотные питательные среды с добавлением сыворотки крови, аминокислот, витаминов, фосфолипидов для получения культуры *M. pneumonia*и определение чувствительности к антибиотикам), иммуноферментный анализ для выявления IgM к *M. pneumoniae,* полимеразную цепную реакцию для выявления ДНК бактерии.

Chlamidophila pneumoniae

Тестовые задания

1. Ответ: а, в, д
2. Ответ: б, г, д
3. Ответ: б, в, г
4. Ответ: б,в
5. Ответ: б
6. Ответ: б, в, г
7. Ответ: б, г
8. Ответ: в, д

Задача 1.

Ответ: *Chlamydophila pneumoniae;* воздушно-капельный путь передачи инфекции от больного человека или носителя; сероиндикация возбудителей (РИФ), серодиагностика (выявление специфических IgM при первичных инфекциях и IgG при реинфекциях с помощью ИФА, РПГА, РСК), ПЦР-диагностика; для лечения антибиотики из групп макролидов и тетрациклинов.

Нетуберкулезные микобактерии

Тестовые задания

1. Ответ: а
2. Ответ: а, в, г
3. Ответ: а
4. Ответ: б. в
5. Ответ: в
6. Ответ: б, г
7. Ответ: г
8. Ответ: а, д, е
9. Ответ: а, г, д
10. Ответ: б, в

Задача 1.

Ответ: Характерная клиническая картина, рентгенологические изменения в виде очаговых поражений легочной ткани. Отсутствие МТВс при условии обнаружения кислотоустойчивых микроорганизмов в нескольких образцах мокроты, факторы риска (ХОБЛ). Наиболее часто при данной форме микобактериоза выделяются следующие виды микобактерий: *M. kansasii, M. abscessus complex, M. xenopi, M. malmoense*, реже выделяются *M. celatum, M. shimodii* и другие.

Микробиологический метод: посев материала, предположительно содержащего НТМ, как правило проводят на среды на яичной основе (Левенштейна-Йенсена, Финн-II) или же используют жидкую питательную среду (Миддлбрук 7H9 - M7H9) для автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Bactec 960); биохимическая идентификации (высокая каталазная активность, отсутствие пероксидазной активности,трехдневный тест на арилсульфатазу, отрицательный тест на нитратредуктазу),

Молекулярно-генетический метод (ПЦР с видоспецифичными зондами, секвенирование консервативных генов hsp65, rpoB), MALDI-ToF масс-спектрометрию (с использованием дополнительных реагентов для белковой экстракции, таких как муравьиная кислота, и специализированной базы данных референтных микобактериальных масс-спектров).

Микроскопия материала с окрашиванием по Цилю-Нильсену для выявления кислотоустойчивых бактерий.

Серологические реакции (РА, РНГА, РНИФ, ИФА, РСК).

Клебсиеллы (*Klebsiella spp.*)

Тестовые задания:

1. Ответ: д
2. Ответ: е
3. Ответ: а
4. Ответ: а, д, е
5. Ответ: а
6. Ответ: б
7. Ответ: а, б, в
8. Ответ: б
9. Ответ: а, в, г, д

Задача 1.

Ответ: Семейство *Enterobacteriaceae*; род *Klebsiella*. Представители вида *Klebsiella pneumoniae* – короткие, толстые, неподвижные грамотрицательные палочки, образующие в отличие от других энтеробактерий полисахаридные капсулы, не образуют спор, располагаются единично, парами или короткими цепочками.

Патогенетические факторы: полисахаридная капсула (обладает антифагоцитарной активностью, защищает бактерию от взаимодействия с антителами и факторами системы комплемента); липополисахарид (ЛПС), называемый эндотоксином (обеспечивает структурную целостность бактериальной клетки и защищает ее мембрану от агрессивных воздействий окружающей среды, вызывает симптомы неспецифической интоксикации), пили (фимбрии, обеспечивают адгезию к клеткам хозяина, являются промоторами образования биопленки**),** способность к синтезу сидерофоров (вызывает воспаление и бактериальную диссеминацию), термолабильный энтеротоксин (цитотоксическое действие, стимулирует гиперсекрецию ионов натрия, калия, хлора, бикарбонат-ионов, что приводит к нарушению водно-солевого баланса и развитию диареи), ферменты патогенности: нейраминидазы, ДНКазы, фосфатазы.

K. pneumoniae является микроорганизмом, обладающим множественной лекарственной устойчивостью, за счет нескольких механизмов: продукции расширенного спектра β-лактамаз, утраты восприимчивых внешних белков мембраны, изменения мишени, образования биопленки, эффлюксного насоса.

Микробиологический метод (выделение и идентификация возбудителя, определение чувствительности к антибиотикам выделенного штамма, в случае подозрения на внутрибольничную вспышку – его типирование); ПЦР-диагностика (идентификации

клебсиелл непосредственно в биологическом материале, генотипическая детекция факторов патогенности); «стринг-тест» (определение гипермукоидного штамма для прогнозирования тяжести инфекционного процесса).

Антибактериальная терапия с учетом чувствительности бактериальной культуры к антибиотикам, фаготерапия. Неспецифическая профилактика заключается в строгом соблюдении правил личной гигиены, соблюдении санитарных норм при хранении и использовании пищевых продуктов, тщательном мытье овощей и фруктов, строгом соблюдении принципов асептики и антисептики в лечебных учреждениях, рациональное использовании антибиотиков.

ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Тестовые задания

1. Ответ: б,в,д
2. Ответ: в,д,е
3. Ответ: б,в,е
4. Ответ: в,д
5. Ответ: б,г
6. Ответ: а,б,в,г
7. Ответ: г
8. Ответ: б,д
9. Ответ: а,б,г,д

Задача 1.

Ответ: Предполагаемый диагноз – кандидоз легких (множественные почкующиеся, грушевидные клетки и псевдомицелий при микроскопии мокроты). Для подтверждения диагноза необходимо провести микробиологический метод с применением среды Сабуро и последующей идентификацией возбудителя. Возможно применение серологического метода с определением нарастающего титра специфических IgM и IgG. При подтверждении диагноза в лечении необходимо назначить антифунгальные препараты.

Задача 2.

Ответ: Предполагаемый диагноз – кандидоз слизистой полости рта (множественные почкующиеся, грушевидные клетки и псевдомицелий при микроскопии). Для подтверждения диагноза необходимо провести микробиологический метод с применением среды Сабуро и последующей идентификацией возбудителя. При подтверждении диагноза в лечении необходимо назначить антифунгальные препараты.

Муковисцидоз

Тестовые задания

1. Ответ: в
2. Ответ: а
3. Ответ: в
4. Ответ: б
5. Ответ: б,в,г,е,ж
6. Ответ: б,в,г,е,ж
7. Ответ: а,в,г
8. Ответ: а,г,е
9. Ответ: в
10. Ответ: б,в

Задача 1.

Ответ: среди микроорганизмов, выделенных из пробы жидкости назального лаважа, один относится к бактериям. Клинически значимым при муковисцидозе вне зависимости от выделенного количества – *Stenotrophomonas maltophilia*. В отношении указанного микроорганизма необходимо назначение антибактериальной терапии с предпочтительным введением препарата в ингаляционном виде с помощью ингалятора. Учитывая данные о природной резистентности штамма, можно трассматриватьцефтазидим, ципрофлоксацин для назначения терапии, а также ко-тримоксазол после постановки теста на антибиотикорезистентность. Остальные микроорганизмы выделены в низком титре и для определения лечебной тактики в отношении них требуется динамическое наблюдение.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Тестовые задания

1. Ответ: а,б,г
2. Ответ: а,в,д,е
3. Ответ: б
4. Ответ: а,б
5. Ответ: а
6. Ответ: б,в
7. Ответ: в
8. Ответ: в
9. Ответ: а,в
10. Ответ: а,г

Задача 1.

Ответ: Предварительный диагноз по имеющимся данным: обострение ХОБЛ. Факторы, способствующие развитию заболевания у данного пациента: курение с 15 лет, частые простудные заболевания и пневмонии в детстве, профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем. Критериями диагностики обострения ХОБЛ являются: усиление кашля; увеличение количества отделяемой мокроты; усиление одышки; усиление клинических признаков бронхиальной обструкции. Биологический материал для лабораторного исследования: мокрота, БАЛ, браш-биопсия; культуральное микробиологическое исследование, микроскопическое исследование материала с окраской по Граму, а также общеклинический и цитологический анализ мокроты. Показано назначение антибиотиков (макролиды, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспоринам III и IV поколения, фторзинолоны) в зависимости от выделенного возбудителя.

Бронхиальная астма

Тестовые задания

1. Ответ: б
2. Ответ: б,в,г,е
3. Ответ: г
4. Ответ: д
5. Ответ: е
6. Ответ: а,б,г,д,е
7. Ответ: б
8. Ответ: а

Задача 1.

Ответ: Предварительный диагноз – бронхиальная астма. Эндогенным предрасполагающим к БА фактором является наследственная предрасположенность, экзогенные факторы– аллергены (пылевые, пыльцевые, пищевые, лекарственные), возбудители инфекций (вирусов). Критерии диагностики обострения: приступы удушья с преимущественным затруднением выдоха на фоне часто возникающего в течение дня дыхательного дискомфорта, вязкая мокрота после приступа, сухой кашель и затруднение дыхания ночью, ингаляции беротека для улучшения дыхания. Лабораторная диагностика: общий анализ крови и цитологическое исследование мокроты (с целью выявления повышенного уровня эозинофилов для подтверждения диагноза и определения фенотипа БА), анализ крови на общий уровень IgE и аллергенспецифические IgE к аллергенам (пылевым, пыльцевым), анализ крови на общий уровень иммуноглобулинов A, M и G, микробиологическое исследование мокроты.

Терапия с применением ингаляционных бета-адреномиметиков, М-холиноблокаторов и глюкокортикостероидов, выбор ступени зависит от выраженности клинических проявлений БА и наличия факторов риска обострений заболевания. Противомикробные препараты системного действия рекомендуется назначать при подтвержденных микробиологически сопутствующих инфекциях. Возможно назначение азитромицина взрослым пациентам со стойкой симптоматикой БА на фоне терапии высокими дозами кортикостероидов, бета-адреномиметиков.

Задача 2.

Ответ: Аллергическая астма связана с реакциями Т-хелперов 2 типа (Th2). При распознавании аллергенов специфические Th2-клетки продуцируют такие цитокины как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые приводят к привлечению большого количества

эозинофилов в стенки респираторного тракта, гиперпродукции слизи и выработке иммуноглобулина Е (IgE) В-клетками. Th2-ассоциированная форма часто сопровождается рецидивирующим и хроническим риносинуситом с образованием полипов носовой полости и может быть связана с высоким количеством эозинофилов в дыхательных путях, при это характер воспаления при неаллергической астме может быть эозинофильным.

План обследования: общий анализ крови и цитологическое исследование мокроты (с целью выявления повышенного уровня эозинофилов для подтверждения диагноза и определения фенотипа БА), анализ крови на общий уровень IgE и аллергенспецифические IgE к аллергенам (пылевым, пыльцевым), анализ крови на общий уровень иммуноглобулинов А, М и G, микробиологическое исследование мокроты. Терапия с применением ингаляционных бета-адреномиметиков, М-холиноблокаторов и глюкокортикостероидов, выбор ступени зависит от выраженности клинических проявлений БА и наличия факторов риска обострений заболевания. Противомикробные препараты системного действия рекомендуется назначать при подтвержденных микробиологически сопутствующих инфекциях. Возможно назначение азитромицина взрослым пациентам со стойкой симптоматикой БА на фоне терапии высокими дозами кортикостероидов, бета-адреномиметиков.

Учебное издание

А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Т.Р. Никитина, М.О. Золотов, Д.Д. Исматуллин,
Д.В. Алексеев, К.А. Каюмов, Д.А. Кокорев

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебное пособие

Дизайн обложки: О.И. Пигалова

Подписано в печать 19.11.2025 г.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 11,25. Тираж 500 экз. Заказ №5676