

Оглавление

Участники издания	8
Предисловие	11
Список сокращений и условных обозначений	14
ВВЕДЕНИЕ	17
Глава 1. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе (Сидоренко С.В.)	18
Глава 2. Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний (Митрохин С.Д.)	33
Глава 3. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации (Сидоренко С.В.)	49
3.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей	49
3.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей	55
3.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем	56
3.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций	56
РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	59
Глава 4. Лекарственные средства для лечения бактериальных инфекций	60
4.1. Бета-лактамы (Сидоренко С.В., Яковлев С.В.)	60
4.2. Аминогликозиды (Яковлев С.В.)	135
4.3. Макролиды (Синопальников А.И., Гучев И.А.)	149
4.4. Линкозамиды (Синопальников А.И., Гучев И.А.)	160
4.5. Гликопептиды и липопептиды (Яковлев С.В.)	170
4.6. Оксазолидиноны (Яковлев С.В.)	180
4.7. Тетрациклины (Яковлев С.В.)	189
4.8. Глицилциклины (Яковлев С.В.)	200
4.9. Хинолоны и фторхинолоны (Яковлев С.В.)	204
4.10. Полимиксины (Яковлев С.В.)	227
4.11. Сульфаниламиды (Яковлев С.В.)	240
4.12. Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиримидинами (Яковлев С.В.)	248
4.13. Нитрофураны (Яковлев С.В.)	254
4.14. Оксихинолины (Яковлев С.В.)	265
4.15. Нитроимидазолы (Яковлев С.В.)	267
4.16. Диаминопиримидины (Яковлев С.В.)	276
4.17. Фузидины (Яковлев С.В.)	282
4.18. Фениколы (Яковлев С.В.)	288
4.19. Рифамицины (Яковлев С.В.)	292
4.20. Хиноксалины (Яковлев С.В.)	297
4.21. Антибактериальные средства разных групп (Яковлев С.В.)	300
Глава 5. Лекарственные средства для лечения грибковых инфекций (Климко Н.Н.)	310
5.1. Полиены	310
5.2. Азолы	312
5.3. Ингибиторы синтеза глюкана	315
5.4. Флюоропиримидины	317
5.5. Аллиламины	319
5.6. Лекарственные средства разных групп	320

Глава 6. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций (<i>Рафальский В.В.</i>)	324
6.1. Противогерпетические, противоицитомегаловирусные препараты	326
6.2. Препараты, активные против вируса гриппа	330
6.3. Препараты, активные против вируса гепатита В	333
6.4. Препараты, активные против вируса гепатита С	337
6.5. Препараты с расширенным спектром активности	339
6.6. Препараты, применяемые при COVID-19	341
Глава 7. Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций (<i>Токмалаев А.К.</i>)	347
Глава 8. Нежелательные реакции при применении антибактериальных средств (<i>Зырянов С.К.</i>)	351
8.1. Неблагоприятные побочные реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственного препарата	352
8.2. Токсические проявления лекарственных средств	353
8.3. Возможные органные и системные поражения при применении антибактериальных препаратов	353
8.4. Взаимодействия лекарственных средств	358
8.5. Лекарственная аллергия	361
8.6. Идиосинкразия	365
8.7. Лекарственные нарушения иммунобиологических свойств организма	366
8.8. Необычные реакции на лекарственные средства	366
8.9. Лекарственный тератогенез и онкогенез	367
РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	375
Глава 9. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных средств в амбулаторной практике (<i>Яковлев С.В., Суворова М.П.</i>)	376
9.1. Принципы рационального применения антибактериальных препаратов	376
9.2. Стратегические вопросы уменьшения использования антибактериальных препаратов в амбулаторной практике	377
9.3. Тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике	380
Глава 10. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре	390
10.1. Стратегические вопросы рационального использования антибактериальных средств в стационаре (<i>Яковлев С.В., Суворова М.П.</i>)	390
10.2. Тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре (<i>Яковлев С.В.</i>)	395
10.3. Организационные вопросы контроля за применением антибактериальных препаратов в лечебно-профилактическом учреждении (<i>Елисеева Е.В.</i>)	403
10.4. Организация отдела антибактериальной терапии и клинической фармакологии в лечебно-профилактическом учреждении (<i>Елисеева Е.В.</i>)	405
Глава 11. Инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов	408
11.1. Тонзиллит и фарингит (<i>Белов Б.С.</i>)	408
11.2. Острый средний отит (<i>Крюков А.И.</i>)	415
11.3. Наружный ограниченный отит (фурункул наружного слухового прохода) (<i>Крюков А.И.</i>)	419

11.4. Наружный диффузный отит	421
11.5. Острые инфекции верхних дыхательных путей у детей (Сидоренко С.В., Спичак Т.В.)	423
Глава 12. Инфекции нижних дыхательных путей	434
12.1. Острый бронхит (Дворецкий Л.И.)	434
12.2. Обострение хронического бронхита (Дворецкий Л.И.)	436
12.3. Пневмония (Яковлев С.В.)	441
12.4. Позикомиальная пневмония (Яковлев С.В.)	456
Глава 13. Урогенитальные инфекции (Рафальский В.В.)	464
13.1. Цистит острый и рецидивирующий	467
13.2. Пиелонефрит	469
13.3. Осложненная инфекция мочевыводящих путей. Острая гнойная инфекция почек	473
13.4. Уретрит	477
13.5. Бактериальный простатит	478
13.6. Бессимптомная бактериурия	480
Глава 14. Инфекции в акушерстве и гинекологии (Никонов А.П., Асцатурова О.Р.)	482
14.1. Инфекционные заболевания наружных половых органов и влагалища (вульвовагинальная инфекция)	483
14.2. Воспалительные заболевания органов малого таза	488
14.3. Инфекционные осложнения абортов	491
14.4. Послеродовой эндометрит и сепсис	493
Глава 15. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем	495
15.1. Сифилис (Лосева О.К.)	495
15.2. Гонококковая инфекция (Кисина В.И.)	507
15.3. Хламидийная инфекция (Кисина В.И.)	515
15.4. Паховая гранулема (Кисина В.И.)	520
15.5. Шанкрод (Кисина В.И.)	523
15.6. Хламидийная лимфогранулема (венерическая) (Кисина В.И.)	528
15.7. Урогенитальный трихомониаз (Кисина В.И.)	532
Глава 16. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей	537
16.1. Классификация, диагностика, этиология (Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Земляной А.Б.)	537
16.2. Некротические инфекции кожи и мягких тканей (Земляной А.Б., Яковлев С.В., Зубрицкий В.Ф.)	547
16.3. Вторичные инфекции мягких тканей на фоне трофических нарушений (Земляной А.Б., Яковлев С.В., Зубрицкий В.Ф., Богданец Л.И.)	569
16.4. Инфекции ожоговых ран (Земляной А.Б., Яковлев С.В.)	611
16.5. Инфекционные осложнения укусов человека и животных (Земляной А.Б., Яковлев С.В.)	617
Глава 17. Абдоминальные хирургические инфекции (Цветков Д.С.)	621
17.1. Перитонит	621
17.2. Деструктивный панкреатит	625
17.3. Острый бактериальный холангит	628
17.4. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Дивертикулит	630
17.5. Абсцесс печени	633
Глава 18. Инфекции костей и суставов (Яковлев С.В.)	635
18.1. Остеомиелит	635
18.2. Инфекционный артрит	642

18.3. Инфекционный бурсит	644
18.4. Инфекция протезированного сустава	646
Глава 19. Инфекции сердца и сосудов	649
19.1. Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов (Белобородов В.Б.)	649
19.2. Медиастинит после стернотомии (Попов Д.А.)	653
19.3. Инфекционный эндокардит (Белобородов В.Б.)	657
19.4. Нозокомиальные эндоваскулярные инфекции (Попов Д.А.)	663
19.5. Перикардит и миокардит (Попов Д.А.)	665
Глава 20. Инфекции центральной нервной системы (Белобородов В.Б., Александрова И.А.)	669
20.1. Бактериальный менингит	669
20.2. Абсцесс мозга	678
Глава 21. Антимикробная терапия сепсиса (Яковлев С.В.)	682
21.1. Сепсис с неустановленным первичным очагом	682
21.2. Сепсис с установленным первичным очагом	683
21.3. Сепсис с установленным возбудителем — целенаправленная терапия ..	686
Глава 22. Нозокомиальные инфекции и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи	691
22.1. Распространенность нозокомиальных инфекций в стационарах России (Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б.)	691
22.2. Пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (Руднов В.А.)	694
22.3. Нозокомиальные ангиогенные инфекции и бактериемия (Попов Д.А.)	697
22.4. Нозокомиальный синусит (Крюков А.И., Туровский А.Б.)	700
Глава 23. Инфекционные заболевания глаз (Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф.)	708
23.1. Блефариты	709
23.2. Конъюнктивиты	712
23.3. Кератиты	719
23.4. Эндофтальмиты	726
Глава 24. Инфекции желудочно-кишечного тракта (Лобзин Ю.В.)	729
24.1. Cholera	730
24.2. Брюшной тиф	732
24.3. Паратифы А и В	734
24.4. Шигеллез	735
24.5. Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения	737
24.6. Заболевания, вызываемые <i>Helicobacter pylori</i>	739
Глава 25. Инфекции в онкогематологии (Клясова Г.А.)	743
Глава 26. Инфекционные заболевания (Лобзин Ю.В., Захаренко С.Н., Пилипенко В.В.)	759
26.1. Чума	761
26.2. Туляремия	764
26.3. Сибирская язва	767
26.4. Бруцеллез	770
26.5. Лептоспироз	772
26.6. Листериоз	774
26.7. Дифтерия	776
26.8. Менингококковая инфекция	778
26.9. Эпидемический паротит	781
26.10. Энтеровирусная инфекция	783
26.11. Вирусные менингоэнцефалиты	785

Глава 27. Микозы (<i>Клишко Н.Н.</i>)	788
27.1. Кандидозы	789
27.2. Аспергиллезы	805
27.3. Криптококкоз	808
27.4. Мукормикоз	809
27.5. Пневмоцистоз	810
Глава 28. Вирусные инфекции (<i>Рафальский В.В.</i>)	813
28.1. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции	813
28.2. Инфекции, вызванные коронавирусами. COVID-19	817
28.3. Вирусные гепатиты	822
28.4. Герпес и цитомегаловирусная инфекция	827
Глава 29. Паразитарные заболевания (<i>Токмалаев А.К., Малеев В.В.</i>)	835
29.1. Амебиаз	836
29.2. Лямблиоз	841
29.3. Малярия	844
29.4. Лейшманиоз висцеральный	854
29.5. Токсоплазмоз	859
Глава 30. Антибактериальная профилактика инфекций	866
30.1. Антибактериальная профилактика инфекций в амбулаторной практике (<i>Белов Б.С.</i>)	866
30.2. Антимикробная профилактика раневой хирургической инфекции (<i>Яковлев С.В.</i>)	871
Приложение. Больничный формуляр (<i>Елисеева Е.В., Яковлев С.В., Суворова М.П.</i>)	880

Предисловие

Инфекционные заболевания представляют актуальную проблему человечества в целом и современной медицины в частности. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Несмотря на появление в распоряжении врачей в середине XX века лекарственных средств для этиотропной терапии инфекционных заболеваний, проблема антимикробной терапии остается и будет принципиально важной и в текущем столетии.

Во-первых, это связано с тем, что победа над одними инфекционными заболеваниями, такими как оспа, чума, сопровождается появлением новых болезней. В последние годы прошлого столетия были открыты новые возбудители инфекционных заболеваний — вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита С, D и E, вирус Эбола, прионы, *Legionella* spp. и др. Кроме того, в XXI веке проблема биотерроризма из теоретической стала реальной угрозой.

Во-вторых, исследования последних лет позволили установить этиологическую роль микробных агентов у заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными, таких как язва желудка (*Helicobacter pylori*), болезнь Крона (*Tropheryma whipplei*), саркома Капоши (герпесвирус 8-го типа), лимфома Беркитта (вирус Эпштейна-Барр), реактивный артрит (*Chlamydia trachomatis*, *Yersinia* spp.); обсуждается роль *Chlamydophila pneumoniae* и цитомегаловируса при коронарном атеросклерозе, энтеровирусов при инсулинпотребном сахарном диабете, герпесвирусов 1-го типа при болезни Альцгеймера, борнавирусов при депрессии, инфекции при ревматоидном артрите и гранулематозе Вегенера.

В третьих, эффективная борьба с инфекционными заболеваниями осложняется глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам. В наибольшей степени эта проблема актуальна в лечебно-профилактических учреждениях (устойчивость возбудите-

лей нозокомиальных инфекций к антибактериальным средствам). Такие возбудители, как метициллинрезистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки, энтеробактерии, устойчивые к цефалоспорином, карбапенемрезистентная синегнойная палочка, широко распространены в отделениях интенсивной терапии стационаров и обычно характеризуются также устойчивостью ко многим другим группам антимикробных средств. В последние годы особую тревогу вызывают появление и распространение в лечебно-профилактических учреждениях энтеробактерий и ацинетобактерий, продуцирующих карбапенемазы разных групп (KPC, OXA, NDM-1, VIM) и характеризующихся устойчивостью не только к карбапенемам, но и к большинству (если не ко всем) доступных антибиотиков. Эта ситуация реально приближает нас к «доантибиотической» эре, когда инфекционные заболевания вновь могут быть неизлечимыми.

Устойчивость микроорганизмов, ранее считавшаяся актуальной только для стационаров, в последние годы становится все более значимой в популяции. В начале XXI века широко обозначилась проблема устойчивости пневмококков к пенициллинам, макролидам, тетрациклинам; пиогенного стрептококка — к макролидам; шигелл — к аминопенициллинам, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу; уропатогенной кишечной палочки — к ко-тримоксазолу, фторхинолонам; гонококков — к пенициллину, фторхинолонам, азитромицину. Настораживает все большее распространение полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза и вируса иммунодефицита человека, устойчивых к средствам базовой терапии.

Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто бесконтрольным и нерациональным использованием антимикробных средств. Необоснованное назначение антибактериальных средств как в амбулаторной практике, так и в

стационаре по самым скромным подсчетам может достигать 50%. Широко распространена практика назначения антибиотиков при респираторных инфекциях вирусной этиологии, антимикотиков — для профилактики кандидоза при проведении антибиотикотерапии. Исследования показывают, что ограничение использования отдельных групп антибактериальных препаратов позволяет снизить рост устойчивости микроорганизмов, элиминировать устойчивые штаммы и даже частично восстановить чувствительность некоторых возбудителей. Вместе с тем создание и внедрение в клиническую практику новых антимикробных средств происходит достаточно медленно и стоит больших финансовых затрат (стоимость разработки нового антибиотика в настоящее время может превышать 1 млрд долларов США). В частности, в ближайшие 5 лет не ожидается появления в клинической практике новых антибактериальных средств, направленных на лечение резистентных грамотрицательных инфекций. Таким образом, разумное и бережное отношение к имеющимся антимикробным средствам — одна из важнейших задач современной антимикробной химиотерапии.

Основная цель настоящего руководства по рациональной антимикробной химиотерапии — представить с позиций доказательной медицины современный взгляд на проблему разумного и рационального применения антимикробных средств для лечения инфекционных заболеваний. Свидетельством актуальности данной проблемы является тот факт, что за рубежом ежегодно издается или переиздается 2–3 руководства по лечению инфекционных заболеваний. В нашей стране первое издание настоящего руководства вышло 20 лет назад, а второе — в 2015 г., но с того времени появились актуальные данные по новым антибиотикам и антимикробной резистентности.

Данное руководство по рациональной антимикробной химиотерапии является первым в нашей стране полноценным изданием на эту тему, в котором отражены не только проблемы рационального выбора антимикробных средств и так-

тики их применения, но и вопросы этиологии, механизмов развития инфекции, клинической картины и современные представления о диагностике заболеваний и дифференциальном диагнозе с синдромно-сходной патологией. В разделе клинических рекомендаций освещен взвешенный современный взгляд на рациональный выбор антимикробных средств с позиций доказательной медицины и мнений ведущих специалистов, приведена тактика лечения, в том числе при неэффективности стартовой терапии, изложены критерии эффективности лечения и типичные ошибки, наблюдаемые в клинической практике.

Рекомендованные антимикробные средства приведены в соответствии с их международными непатентованными названиями (INN). Исключением являются лекарственные средства, для которых нет официально утвержденных непатентованных названий, некоторых комбинированных лекарственных средств и антибактериальных препаратов для местного применения.

Руководство по рациональной антимикробной химиотерапии состоит из введения, трех основных разделов и справочных материалов. Во введении приводятся основы клинической микробиологии для клиницистов и микробиологов.

В первом разделе представлена подробная характеристика основных групп антимикробных средств. Описание групп дано по классическому подходу к построению материала, принятому в клинической фармакологии (основная характеристика группы, антимикробная активность, резистентность, фармакокинетика, показания, противопоказания, меры предосторожности, режим дозирования и применения, побочные эффекты). Следует отметить, что приведенные показания к применению антимикробных средств разработаны на основании взвешенного мнения экспертов с позиций доказательной медицины с учетом сложившейся клинической практики и данных контролируемых клинических исследований, современного состояния резистентности в России, а также по-

зиций фармакоэкономики. Материал, включенный в данный раздел, отражает мнение авторов и не всегда совпадает с официальной инструкцией по медицинскому применению; последняя, вследствие своей консервативности, может не учитывать современные тенденции антибиотикорезистентности и клинические данные, полученные после регистрации лекарственного средства.

Во втором разделе приводятся рекомендации по рациональной фармакотерапии основных инфекционных заболеваний, причем последние сгруппированы либо по локализации инфекции (инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и т.д), либо по этиологическому фактору (микозы, вирусные инфекции). Особый раздел в руководстве посвящен инфекционным заболеваниям, вызванным патогенными бактериями и

вирусами (зоонозы, воздушно-капельные антропонозы и др.), а также протозойным заболеваниям и гельминтозам.

Антимикробная химиотерапия является междисциплинарной проблемой современной медицины. Данное третье издание руководства по рациональной антимикробной фармакотерапии предназначено для врачей всех специальностей: клинических фармакологов, интернистов, реаниматологов, хирургов, урологов, педиатров, оториноларингологов, инфекционистов, микробиологов, иммунологов и др. — всех, кто в своей практической работе встречается с инфекциями и назначает антимикробные средства.

Редактор и авторский коллектив будут признательны читателям за все пожелания и замечания, которые возникнут в процессе знакомства с настоящим руководством.

Глава 1. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе

Все микроорганизмы подразделяются на клеточно-организованные и не имеющие клеточного строения. Среди микроорганизмов с клеточной организацией выделяют простейшие, грибы и бактерии. К не имеющим клеточного строения относят вирусы. По строению микроорганизмы делятся на прокариоты и эукариоты. Основные различия в организации эукариотической и прокариотической клеток представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Некоторые дифференцирующие признаки эукариот и прокариот

Характеристика	Эукариоты	Прокариоты
Представители	Водоросли, грибы, простейшие, растения, животные	<i>Bacteria</i> (<i>Eubacteria</i> — истинные бактерии), <i>Archaea</i> (<i>Archaeobacteria</i> — архебактерии)
Типичные размеры клеток, мкм	>5	<5
Структура ядра	Окружено ядерной мембраной	Нет мембраны
Структура хромосомы	Более одной нити ДНК	Одна замкнутая нить ДНК
Цитоплазматические структуры		
• Митохондрии	+	–
• Аппарат Гольджи	+	–
• Эндоплазматический ретикулум	+	–
• Рибосомы	80S	70S
Строение цитоплазматической мембраны	В состав входят стеролы	Нет стеролов
Строение клеточной стенки	Нет или на основе хитина или целлюлозы	Комплекс пептидогликана или псевдопептидогликана
Способ размножения	Половое или бесполое	Бинарное деление

В данной главе представлена информация о бактериях и рассматриваются:

- элементы строения и функции бактерий, необходимые для понимания механизмов действия антибактериальных препаратов;
- принципы систематики бактерий;
- общие закономерности инфекционного процесса, патогенность микроорганизмов.

Элементы строения и функции

Морфология бактерий

Различают следующие основные формы бактерий:

- **кокковидные**, имеющие форму шара или слегка вытянутую, эллипсоидную форму. По характеру взаиморасположения клеток кокковидные формы патогенных бактерий подразделяют:
 - на микрококки, которые делятся в одной плоскости и образуют скопления из отдельных единичных клеток;
 - диплококки, образующие характерные пары кокков и делящиеся в одной плоскости;
 - стрептококки, делящиеся также в одной плоскости;
 - стрептококки, делящиеся также в одной плоскости, но клетки их не отделяются друг от друга и образуют цепочки различной длины;
 - стафилококки, которые делятся в нескольких перпендикулярных плоскостях и образуют характерные скопления, напоминающие по форме гроздь винограда. Кокки обычно неподвижны и, как правило, не образуют спор;

- **палочковидные**, имеющие цилиндрическую форму. Их длина в среднем составляет 2–5 мкм, иногда достигает 10–15 мкм. Длина клеток бактерий одного вида может варьировать в зависимости от возраста культуры и условий культивирования (состава питательной среды, значения pH, аэрации, температуры и других факторов). Возможно соединение палочек попарно или в цепочки различной длины. Среди палочковидных бактерий отмечаются подвижные и неподвижные формы. Большинство этих бактерий не образует спор, но имеется группа и спорообразующих бактерий (аэробных и анаэробных).

Строение бактерий

Схематическое внутреннее строение условной бактериальной клетки представлено на **рис. 1.1**. Бактерии относятся к организмам с прокариотическим типом организации клетки (табл. 1.1). Дифференцируют внутреннее строение бактерий, пограничные и поверхностные структуры.

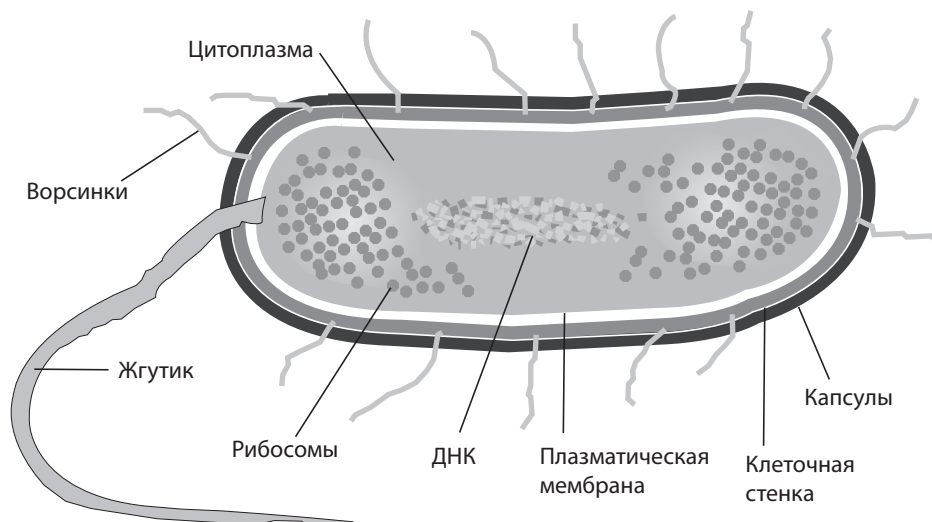


Рис. 1.1. Общее строение бактерий

Внутреннее строение бактерий

По внутреннему строению бактерии практически не различаются. В цитоплазме всех бактерий имеются нуклеиновые кислоты (дезоксирибонуклеиновая – ДНК и рибонуклеиновая – РНК), рибосомы и гранулы с питательными веществами.

Основной нуклеиновой кислотой, несущей генетическую информацию, является ДНК. Бактериальная ДНК существует в виде хромосомы и плазмид.

Бактериальная хромосома представляет собой кольцевую молекулу ДНК, включающую жизненно важные гены, определяющие уникальность данного вида микроорганизма. Хромосома не окружена специальной мембраной, т. е. истинное ядро у бактерий отсутствует. Длина бактериальной хромосомы приблизительно в тысячу раз превосходит длину клетки, но занимает лишь незначительную часть объема цитоплазмы. Это становится возможным за счет компактной пространственной организации хромосомной ДНК, которую осуществляет сложный аппарат. Важную роль в его функционировании играют ферменты топоизомеразы, наиболее значимые из них ДНК-гираза и топоизомераза IV. Топоизомеразы являются мишенью действия хинолоновых антибактериальных препаратов. Подавляя активность топоизомераз, хинолоны нарушают пространственную организацию бактериальной ДНК и тормозят рост и размножение бактерий.

Плазмиды представляют собой внехромосомные кольцевые молекулы ДНК, однако их размеры намного меньше, чем у хромосомы, и относятся к подвижным генетическим элементам, т. е. они способны передаваться от одной бактериальной клетки к другой (в отличие от хромосомы). Этот процесс — один из основных путей генетического обмена у бактерий. Плазмиды не являются обязательным компонентом микробной клетки. В их состав могут входить гены, определяющие устойчивость бактерий к факторам внешней среды, в том числе и к антибиотикам, вирулентность и другие свойства, не являющиеся жизненно важными, но дающие их обладателям определенные преимущества в процессе эволюции.

Рибосомы представляют собой органеллы, синтезирующие белок. Они представлены большой (50S) и малой (30S) субъединицами, в свою очередь, состоящими из рибосомальных РНК (рРНК) и белков. Синтез белка в рибосомах — это сложный, многоэтапный процесс. В результате **транскрипции** синтезируется молекула одноцепочечной информационной РНК (иРНК), являющейся точной копией ДНК, кодирующей определенный ген. Собственно синтез белка происходит в процессе **трансляции** — считывания информации с молекулы иРНК на бактериальных рибосомах. Рибосомы присоединяются к молекуле иРНК и двигаются вдоль нее. Необходимые для построения белка аминокислоты доставляются к рибосомам транспортной РНК (тРНК) и включаются в растущую полипептидную цепь. Специфичность включения в полипептидную цепь необходимой аминокислоты определяется комплементарностью кодона (единицы генетического кода, представляющей собой группу из трех азотистых оснований, кодирующую включение определенной аминокислоты в полипептидную цепь) в составе иРНК и антикодона (участок молекулы — триплет — тРНК, посредством которого осуществляется ее взаимодействие с кодоном). Вдоль одной молекулы иРНК обычно выстраивается несколько рибосом, образующих полисому. При росте бактерий в период интенсивного синтеза белка до 80–90% рибосом входит в состав полисом.

Рибосомы являются мишенью действия многих антибиотиков, угнетающих биосинтез белка. С большой субъединицей рибосом связываются макролидные и линкозамидные антибиотики, а также хлорамфеникол; с малой субъединицей — аминогликозидные и тетрациклиновые антибиотики.

Кроме нуклеиновых кислот и рибосом, в цитоплазме бактерий можно обнаружить гранулы, содержащие запасы питательных веществ: полисахариды, липиды, полифосфат и другие.

Пограничные структуры бактерий

В составе пограничных структур бактерий, отделяющих цитоплазму от окружающей среды, выделяют цитоплазматиче-

скую мембрану (ЦПМ), клеточную стенку, пептидогликан (муреин).

Цитоплазматическая мембрана. ЦПМ у всех бактерий имеет принципиально одинаковую структуру. Для бактерий характерна ЦПМ, которая отделяет содержимое клетки (цитоплазму) от внеклеточной среды. ЦПМ представляет собой двойной слой из молекул фосфолипидов, состоящих из фосфата и двух жирных кислот (фосфолипидный бислой).

В состав ЦПМ бактериальных клеток входит также значительное количество белков (около 200), к мембранным белкам, в частности, относятся бактериальные цитохромы. Белки выполняют различные функции:

- генерацию энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ);
- активную транспортировку через ЦПМ, которая является непроницаемым осмотическим барьером. Внутри бактериальной клетки активно транспортируются аминокислоты, органические кислоты, неорганические соли, а из нее выводятся продукты метаболизма, токсин

ины и другие факторы вирулентности белковой природы.

Благодаря тому, что значительная часть мембранных белков не фиксирована в определенных точках, а способна к перемещению, ЦПМ представляет собой динамичную, постоянно меняющуюся структуру.

Клеточная стенка. У бактерий, не имеющих капсулы или слизистого слоя, клеточная стенка непосредственно контактирует с внешней средой и служит механическим барьером между протопластом и внешней средой, придавая клеткам определенную форму и механически защищая их от проникновения избытка воды.

Строение клеточной стенки у различных бактерий различно (рис. 1.2). Это приводит к определенному окрашиванию бактерий по методу Грама. В клеточных стенках прокариотических микроорганизмов, обработанных сначала кристаллическим фиолетовым, а затем йодом, образуется окрашенный комплекс. При последующей обработке спиртом в зависимости от строения клеточной стенки данный комплекс либо удерживается, и клетка сохраняет цвет,

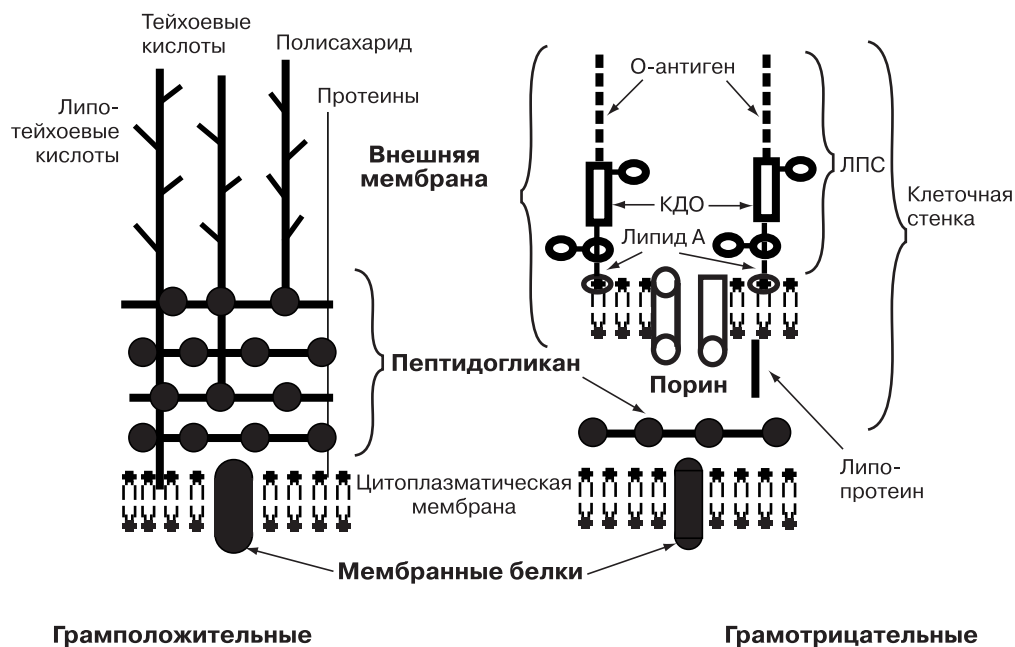


Рис. 1.2. Внешние признаки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

либо вымывается, клетка обесцвечивается, а при дополнительной окраске приобретает другой цвет. Это свойство послужило основанием для разделения микроорганизмов на две большие группы: грамположительные (окрашивающиеся в синефиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашивающиеся в красный цвет). Различия в характере окраски по Граму коррелируют с фундаментальными особенностями строения внешних структур бактериальной клетки.

На практике в некоторых случаях характер окраски по Граму зависит от тщательности выполнения методики (длительности стадии обесцвечивания) и фазы роста микробной культуры. Известны случаи, когда грамположительные по своей структуре микроорганизмы окрашиваются как грамотрицательные, и наоборот.

Пептидогликан. Снаружи ЦПМ у всех бактерий находится слой пептидогликана, ответственный за поддержание специфической формы бактерии и выдерживающий внутриклеточное давление, достигающее нескольких атмосфер.

Пептидогликан состоит из параллельных полисахаридных цепей, образующих вокруг микробной клетки каркас, жесткость которого обеспечивается поперечными сшивками между полисахаридными цепями. Полисахаридные цепи пептидогликана состоят из чередующихся молекул N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой посредством бета-1,4-гликозидных связей.

Поперечные сшивки формируются за счет замыкания ковалентных связей между короткими боковыми цепями аминокислотной природы, отходящими под прямым углом от основных полисахаридных цепей. Замыкание поперечных сшивок осуществляет группа специализированных ферментов. Специфически подавляют функцию этих ферментов бета-лактамы антибиотиков, в чем и заключается механизм действия данных препаратов. Благодаря способности связываться с пенициллином ферменты получили название «пенициллинсвязывающие белки» (ПСВ).

Несмотря на принципиальное сходство в строении пептидогликана, у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов имеются и определенные различия. По химическому составу пептидогликан грамотрицательных бактерий несколько отличается от пептидогликана грамположительных бактерий.

У грамположительных бактерий молекулы пептидогликана образуют сложную и многослойную пространственную структуру. Муреиновый слой у многих видов ковалентно связан с тейхоевыми и тейхуроновыми кислотами, которые могут входить в состав рецепторов для некоторых бактериофагов. В составе клеточной стенки некоторых грамположительных бактерий возможно наличие небольшого количества полисахаридов, белков и липидов. У большинства видов грамотрицательных бактерий пептидогликановый слой образует одно- или двухслойную структуру, сшитую редкими поперечными связями между гетерополисахаридными цепями.

Более важным различием в структуре клеточной стенки является наличие у грамотрицательных бактерий дополнительной внешней (наружной) мембраны, располагающейся снаружи от пептидогликанового слоя. Внешняя мембрана грамотрицательных микроорганизмов, в отличие от цитоплазматической мембраны, асимметрична. Ее внутренний слой составляют молекулы фосфолипидов, структура внешнего слоя более сложная. В его состав, кроме фосфолипидов, в значительном количестве входят молекулы липополисахарида (ЛПС).

Молекула ЛПС состоит из трех фрагментов:

1. консервативной структуры — липида А (практически одинакового у всех грамотрицательных бактерий);
2. относительно консервативной олигосахаридной структуры: 2-кето-3-деоксиоктоновой кислоты (KDO — короной зоны, или ядра);
3. высоковариабельных полисахаридных цепей (O-специфические цепи), имеющих уникальное строение у каждого вида микроорганизмов.

Липидный фрагмент молекулы ЛПС обладает гидрофобными свойствами, а полисахаридный — гидрофильными. В соответствии с этими свойствами липидный фрагмент ориентирован внутрь внешней мембраны, а полисахаридный — наружу.

ЛПС грамотрицательных бактерий, прежде всего его фрагмент липид А, играет ключевую роль в патогенезе системной воспалительной реакции, являясь наиболее активным из всех известных стимуляторов продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, ФНО).

Липополисахаридный слой практически не проницаем для экзогенных гидрофильных соединений, к которым относится большинство питательных веществ (сахаров, аминокислот) и антибиотиков. Транспорт перечисленных соединений внутрь бактериальной клетки осуществляется через воронкообразные белковые структуры (порины, пориновые каналы), встроенные в липополисахаридный слой. Гидрофобные соединения (среди антибиотиков к таковым относятся хинолоны, макролиды и тетрациклины) способны диффундировать через липополисахаридный слой.

Сравнительно высокомолекулярные гидрофильные антибиотики, такие как гликопептиды, природные пенициллины, с трудом проникают через пориновые каналы грамотрицательных бактерий, чем и объясняется природная устойчивость этих микроорганизмов к перечисленным препаратам.

Кроме поринов, в состав внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов входят и другие белки, выполняющие транспортные функции.

Поверхностные структуры бактерий

К таким структурам относят жгутики, ворсинки, пили и гликокаликс.

Жгутики относятся к органеллам, ответственным за подвижность бактерий. Длина жгутиков обычно составляет около 100 нм, диаметр — 20 нм. Жгутики состоят из закрепленного в ЦПМ базального тела белковой природы, переходного фрагмента «крюка» и длинной спиральной цепи, состоящей из мономеров белка флагел-

лина. При движении жгутики вращаются, как пропеллер; вращение генерируется в базальном теле, однако биохимические детали этого процесса изучены недостаточно.

Движение бактерий может быть хаотичным или направленным. В последнем случае в зависимости от стимула различают хемотаксис, фототаксис, аэротаксис и магнетотаксис.

Ворсинки и пили внешне напоминают жгутики, однако они не участвуют в движении бактерий. **Ворсинки** (фимбрии), как правило, имеются у бактерий в большом количестве. Они короче жгутиков, а их основная функция — обеспечение адгезии микроорганизмов к эпителиальным поверхностям. Ворсинки представляют собой тонкие и длинные белковые структуры диаметром около 10 нм и длиной в несколько сотен нанометров. Дистальная часть ворсинки представлена еще более тонкой фибриллой, на конце которой располагается молекула собственно адгезина. Бактериальными адгезинами, как правило, являются белковые молекулы, а рецепторами — углеводными фрагментами клеток эпителия. У грамотрицательных бактерий различают несколько типов ворсинок, основой для классификации служат структура ворсинок, рецептор связывания и механизм сборки. Один штамм микроорганизмов может иметь несколько типов ворсинок. Адгезины Р-ворсинок *E. coli* (белок PapG) связываются с углеводными фрагментами Galoc (1-4) Gal-мембран клеток уроэпителия, а ворсинки I типа — с остатками маннозы.

Структура **пилей** напоминает структуру ворсинок, тем не менее, они значительно длиннее и обнаруживаются на бактериальных клетках в незначительном количестве. Одной из функций пилей является прикрепление к различным поверхностям. Однако не меньшее значение имеет их участие в передаче генетической информации при конъюгации. Посредством половых пилей (F-пилей) происходит прикрепление бактерии-донора к бактерии-реципиенту. После прикрепления пили служат каналом для передачи ДНК.

Если жгутики, ворсинки и пили характерны преимущественно для граммотрицательных микроорганизмов, то наличие гликокаликса — в основном для грамположительных бактерий. Выделяют два основных варианта гликокаликса: капсулу и слизь. По структуре обе формы гликокаликса схожи и представляют собой сеть поверхностного гликопротеина. Различия касаются прочности связи с клеткой. Если капсула связана достаточно прочно, то слизь легко отделяется от бактериальной клетки. Функции гликокаликса связаны с прикреплением к поверхностям, антифагоцититарной защитой, предотвращением высыхания и сохранением питательных веществ.

Метаболизм и биохимическая активность микроорганизмов

Дифференцирование отдельных видов микроорганизмов внутри крупных таксономических групп на основании морфологии и характера окраски по Граму невозможно. Так, при световой микроскопии *Escherichia coli* (кишечная палочка) микроорганизм, входящий в состав нормальной микрофлоры, и возбудитель брюшного тифа (*Salmonella typhi*) выглядят практически одинаково.

Основное практическое значение для дифференцирования микроорганизмов имеет характер их метаболизма.

Для выделения и идентификации бактерии разделяют на несколько групп в зависимости от их отношения к кислороду.

Облигатные (строгие) анаэробы — бактерии, размножающиеся в отсутствие свободного кислорода. Кислород в концентрации 2% и более оказывает на эти микроорганизмы токсическое действие.

Аэротолерантные анаэробы — менее чувствительные к токсическому действию свободного кислорода микроорганизмы, сохраняющие жизнеспособность при концентрациях кислорода от 2 до 10%.

Факультативные анаэробы — микроорганизмы, способные размножаться как в анаэробных условиях, так и в атмосферном воздухе.

Микроаэрофилы — микроорганизмы, нуждающиеся для роста в кислороде, однако не способные размножаться в атмосферном воздухе. Оптимальная концентрация кислорода для их роста составляет около 5%.

Облигатные (строгие) аэробы — сравнительно небольшая группа микроорганизмов, нуждающихся для роста в свободном кислороде.

Большинство современных бактерий представляют собой факультативные анаэробы.

По характеру метаболизма выделяют микроорганизмы с ферментативным и окислительным метаболизмом.

В отсутствие свободного кислорода микроорганизмы утилизируют углеводы (прежде всего глюкозу), являющиеся основными источниками энергии, в результате ферментативного метаболизма (брожения). Накопление энергии в виде АТФ происходит в результате субстратного фосфорилирования. Конечные продукты брожения — это низкомолекулярные органические кислоты (молочная и др.), возможна также продукция спиртов и углекислого газа.

Альтернативным ферментативному является окислительный метаболизм (дыхание). Накопление АТФ при окислительном характере метаболизма происходит в основном в результате окислительного фосфорилирования, в процессе транспорта электронов в дыхательных цепях, а конечным акцептором электронов выступает кислород. При дыхании происходит более полная утилизация глюкозы — до воды и углекислого газа. Соответственно, эффективность окислительного метаболизма гораздо выше, чем ферментативного.

Факультативные анаэробы в зависимости от наличия свободного кислорода утилизируют углеводы либо по ферментативному, либо по окислительному типу. Группа микроорганизмов, утилизирующих глюкозу только в результате окислительного метаболизма, исторически получила название «неферментирующие» (неспособные к ферментации). К неферментирующим микроорганизмам относятся такие патогены, как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и некоторые другие.

Классификация бактерий

«Официальной» классификации бактерий не существует, и вряд ли она будет разработана, ее роль на сегодняшний день выполняют публикации Международного комитета по систематике прокариот. В наиболее развернутом виде фенотипическая классификация представлена в «Определителе бактерий Берджи» (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology) — издании, осуществляемом один раз в 10 лет.

Принципы формирования названий микроорганизмов регламентируются «Международным кодексом номенклатуры бактерий», а названия видов бактерий — «Утвержденным списком названий бактерий» и регулярно издаваемыми дополнениями. В его издании 1989 г. приведены названия более 2,3 тыс. видов бактерий, этот список продолжает постоянно пополняться, и к настоящему времени количество описанных видов достигло 4 тыс.

Современная систематика бактерий далека от совершенства и отражает уровень знаний, существующих на данный момент. Динамичность представлений о таксономии микроорганизмов вызывает некоторые сложности в практической деятельности не только врачей-клиницистов, но и микробиологов.

Существуют филогенетическая и фенотипическая схемы классификаций.

Филогенетическая классификация бактерий

Филогенетическая классификация бактерий основана на концепции естественной эволюции микроорганизмов (рис. 1.3, 1.4).

С филогенетической точки зрения в пределах домена *Eubacteria* выделяют 16 отделов. Практически все микроорганизмы, имеющие значение в патологии человека, относятся к пяти отделам.

А. Грамположительные бактерии (*Firmicutes* — фирмикуты).

С. Протеобактерии (*Proteobacteria*).

Д. Спирохеты (*Spirochetes*).

Ф. Бактероиды (*Bacteroides* — *Flavobacterium*).

Г. Хламидии (*Chlamydia*).

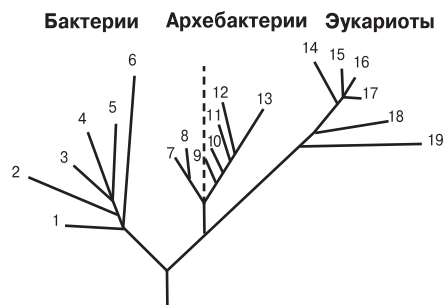


Рис. 1.3. «Дерево жизни» по Whittaker

Бактерии: 1 — термотога; 2 — флавобактерии; 3 — цианобактерии; 4 — пурпурные бактерии (протеобактерии); 5 — грамположительные бактерии; 6 — зеленые несерные бактерии.

Археобактерии: царство Кренархеота; 7 — пиродиктиум; 8 — термопротеус; царство Эуархеота; 9 — термококки; 10 — метанококки; 11 — метаномикробiales; 12 — метанобактерiales; 13 — крайние галофилы.

Эукариоты: 14 — животные; 15 — циллиаты; 16 — зеленые растения; 17 — грибы; 18 — жгутиковые; 19 — микроспоридии.

Выделяют также несколько бактерий с неясным таксономическим положением: *Francisella*, *Fusobacterium*, *Streptobacillus*.

Ниже приведен сокращенный вариант классификации клинически наиболее значимых бактерий в пределах пяти основных отделов.

Отдел А: грамположительные бактерии (*Firmicutes* — фирмикуты).

Подотдел А1: грамположительные бактерии с высоким содержанием G + C, ветвь актиномицетов — *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Gardnerella*, *Mycobacterium*, *Propionibacterium*.

Подотдел А2: грамположительные бактерии с низким содержанием G + C, ветвь *Clostridium* — *Bacillus*: *Clostridium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Listeria*, *Mycoplasmatales*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*.

Отдел С: Протеобактерии (*Proteobacteria*).

Подотдел С1: альфа-подкласс — *Bartonella*, *Brucella*, *Rickettsiaceae*.

Подотдел С2: бета-подкласс — *Burkholderia*, *Neisseriaceae*.



Рис. 1.4. Ранние этапы эволюции жизни по Gupta

Подотдел С3: гамма-подкласс — *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Coxiella*, *Enterobacteriaceae*, *Legionellaceae*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Vibrio*.

Подотдел С4: дельта-подкласс.

Подотдел С5: эpsilon-подкласс — *Campylobacter*, *Helicobacter*.

Отдел D: Спирохеты (*Spirochetes*).

Borrelia, *Leptospira*, *Treponema*.

Отдел F: Бактероиды (*Bacteroides* — *Bacteroides*, *Flavobacterium*, *Prevotella*).

Отдел G: Хламидии (*Chlamydia*).

Фенотипическая классификация бактерий

Используемая в повседневной работе фенотипическая классификация предпо-

лагает подразделение микроорганизмов на группы с учетом морфологии, культуральных и биохимических свойств. Она приведена в «Определителе бактерий Берджи», в девятом издании которого все прокариотические микроорганизмы разделены на 35 групп.

Клинически наиболее важные микроорганизмы включены в следующие группы.

Группа 1. Спирохеты: *Borrelia*, *Leptospira*, *Treponema*.

Группа 2. Аэробные/микроаэрофильные, подвижные, спиральные/изогнутые грамотрицательные бактерии: *Campylobacter*, *Helicobacter*.

Группа 4. Грамотрицательные, аэробные/микроаэрофильные палочки и кокки:

Afipia, Alcaligenes, Bordetella, Brucella, Chryseomonas, Legionella, Moraxella, Neisseria, Pseudomonas.

Группа 5. Факультативно анаэробные грамотрицательные палочки: *Enterobacteriaceae, Vibrionaceae.*

Группа 6. Грамотрицательные анаэробные, прямые, изогнутые и спиральные бактерии: *Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella.*

Группа 8. Анаэробные грамотрицательные кокки: *Veillonella.*

Группа 9. Риккетсии и хламидии.

Группа 17. Грамположительные кокки: *Enterococcus, Lactococcus, Leuconostoc, Peptococcus, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Streptococcus.*

Группа 18. Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры: *Bacillus, Clostridium.*

Группа 19. Грамположительные неспорообразующие палочки: *Erysipelothrix, Listeria.*

Группа 20. Грамположительные неспорообразующие палочки неправильной формы: *Arcanobacterium, Bifidobacterium, Corynebacterium, Gardnerella, Mobiluncus, Propionibacterium.*

Группа 21. Микобактерии.

Группа 22–29. Актиномицеты.

Группа 30. Микоплазмы (моликуты): бактерии без клеточной стенки.

Инфекционный процесс и патогенность микроорганизмов

Все разнообразие микроорганизмов с точки зрения их роли в патологии человека можно разделить на несколько групп.

1. Высокопатогенные микроорганизмы (**облигатные патогены**), способные проникать во внутреннюю среду человека, размножаться в различных органах и тканях и вызывать заболевания. Под патогенностью микроорганизмов традиционно понимают их способность вызывать заболевания человека, **вирулентность** рассматривают как степень патогенности. Однако многими авторами эти термины употребляются

как синонимы, этот подход будет использоваться и в настоящей работе. Облигатные патогены и вызываемые ими болезни человека приведены ниже.

2. Микроорганизмы, адаптированные к существованию в нестерильных участках организма человека, связанных с окружающей средой (кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, верхние отделы дыхательных путей), и составляющие нормальную (**эндогенную**) микрофлору. Микроорганизмы, входящие в нормальную микрофлору человека, различаются по вирулентности. Так, например, бифидо- и лактобактерии практически никогда не вызывают заболеваний человека, другие же, например *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae*, являются частыми этиологическими агентами инфекций и относятся к условно-патогенным микроорганизмам.
 3. Свободно живущие микроорганизмы, в редких случаях попадающие на эпителиальные поверхности хозяина (человека) или в его внутреннюю среду и вызывающие инфекционные заболевания при выраженных дефектах систем резистентности (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и др.).
 4. Микроорганизмы, не имеющие значения в инфекционной патологии, поскольку условия для их существования в организме человека отсутствуют. К этой группе относится большинство микроорганизмов, обитающих в почве, воздухе и воде. Из более чем 4 тыс. хорошо описанных видов бактерий в патологии человека имеют значение немногим более 400.
- Облигатные патогены человека и вызываемые ими заболевания указаны ниже.

Грамположительные бактерии:

Bacillus anthracis — сибирская язва;
Corynebacterium diphtheriae — дифтерия;
Erysipelothrix rhusiopathiae — эризипеллоид;
Listeria monocytogenes — листериоз;
Mycobacterium leprae — проказа;
Mycobacterium tuberculosis — туберкулез;

Mycoplasma pneumoniae — микоплазменная пневмония.

Грамотрицательные бактерии:

Bordetella pertussis — коклюш;
Bordetella parapertussis — паракоклюш;
Borrelia spp. — боррелиоз (болезнь Лайма);
Brucella spp. — бруцеллез;
Burkholderia pseudomallei — мелиоидоз;
Campylobacter spp. — кампилобактериоз;
Chlamydia spp. — хламидиоз;
Coxiella burnetii — Ку-лихорадка;
Francisella tularensis — туляремия;
Haemophilus ducreyi — мягкий шанкр;
Legionella spp. — легионеллез;
Neisseria gonorrhoeae — гонорея;
Neisseria meningitidis — менингит;
Rickettsia spp. — сыпной тиф, риккетсиозы;
Salmonella spp. — брюшной тиф, сальмонеллезы;
Shigella spp. — дизентерия;
Yersinia pestis — чума.

В таблице 1.2 перечислены микроорганизмы (бактерии, грибы и простейшие), входящие в нормальную микрофлору человека, а также наиболее характерные для этих микроорганизмов места обитания в организме человека.

Приведенная классификация крайне важна с практической точки зрения, поскольку она является основой для оценки значимости микроорганизмов, выделяемых из патологического материала в процессе микробиологической диагностики инфекционных болезней. Выделение из любого биологического субстрата облигатного патогена, безусловно, означает наличие инфекционной болезни. В случае же выделения условного патогена необходима интерпретация этого факта. Для правильной интерпретации необходимы данные о клинической картине заболевания, особенностях полученного для исследования биологического субстрата.

Современная ситуация осложняется и тем, что с точки зрения их вирулентности многие виды условно-патогенных

микроорганизмов нельзя рассматривать как однородные. Так, в составе *Escherichia coli* — одного из наиболее часто встречающихся в организме человека вида бактерий — можно выделить группы штаммов, обладающих крайне разнообразными свойствами: от комменсалов до штаммов, вызывающих гемолитико-уремический синдром или менингиты новорожденных. К настоящему времени генетические основы этих различий хорошо изучены.

С другой стороны, имеются многочисленные примеры, когда генетически отдаленные микроорганизмы используют сходные механизмы вирулентности. Вполне возможно, что в обозримом будущем для диагностики инфекционной болезни необходимо будет не только выделить возбудитель, но и определить наличие у него детерминант вирулентности.

Таким образом, следует признать, что происходит определенное «размывание» границ между патогенными, условно-патогенными микроорганизмами и комменсалами. Постепенно формируется представление о том, что контакт хозяина и микроорганизма всегда приводит к развитию комплекса генетически запрограммированных процессов как со стороны микро-, так и макроорганизма. Исходы этих процессов для хозяина могут быть самыми разнообразными: от элиминации микроорганизма до более или менее выраженных повреждений хозяина, иногда несовместимых с его жизнью.

На основании анализа накопленных данных А. Casadevall и L.-A. Pirofski предложили унифицировать терминологию, описывающую взаимодействия хозяин-паразит (рис. 1.5). Для каждого из предлагаемых вариантов взаимодействия характерна определенная динамика повреждения организма хозяина во времени.

Термин «инфекция» (инфекционный процесс) предложено использовать для описания всех процессов приобретения хозяином нового микроорганизма и раз-

Таблица 1.2. Компоненты нормальной микрофлоры человека

Микроорганизмы	Место обитания	Микроорганизмы	Место обитания
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	ДП	<i>Klebsiella</i> spp.	ДП, ЖКТ
<i>Acinetobacter</i> spp.	ДП, К	<i>Kocuria</i> spp.	К
<i>Actinobacillus</i> spp.	ДП, К, МПП	<i>Lactobacillus</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП
<i>Actinomyces</i> spp.	ДП	<i>Leclercia adecarboxylata</i>	ЖКТ
<i>Aerococcus viridans</i>	К	<i>Lemonorella</i> spp.	ЖКТ
<i>Aeromonas</i> spp.	ЖКТ	<i>Leptotrichia buccalis</i>	ДП, ЖКТ
<i>Anaerobiospirillum succiniciproducens</i>	ЖКТ	<i>Malassezia</i> spp. — F	К
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	ДП, К	<i>Megasphaera elsdenii</i>	ЖКТ
<i>Arcobacter cryaerophilus</i>	ЖКТ	<i>Micrococcus</i> spp.	К
<i>Arthrobacter agilis</i>	К	<i>Microsporium</i> spp. — F	К
<i>Bacteroides</i> spp.	ЖКТ, ДП, МПП	<i>Mobiluncus</i> spp.	ЖКТ, МПП
<i>Bifidobacterium</i>	ЖКТ, МПП	<i>Moellerella wisconsensis</i>	ЖКТ
<i>Bilophila wadsworthia</i>	ДП, ЖКТ, МПП	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ДП
<i>Blastocystis hominis</i> — P	ЖКТ	<i>Moraxella</i> spp.	ДП, МПП
<i>Blastoschizomyces capitatus</i> — F	К	<i>Morganella morganii</i>	ЖКТ
<i>Brachispyria aalborgii</i>	ЖКТ	<i>Mycoplasma</i> spp.	ДП, МПП
<i>Brevibacterium casei, epidermidis</i>	К	<i>Neisseria</i> spp.	ДП
<i>Burkholderia cepacia</i>	ДП, ЖКТ	<i>Oligella</i> spp.	МПП
<i>Butyrivibrio</i> spp.	ЖКТ	<i>Pantoea agglomerans</i>	ЖКТ
<i>Campylobacter</i> spp.	ДП, ЖКТ	<i>Pasteurella</i> spp.	МПП, ДП
<i>Candida</i> spp. — F	ДП, ЖКТ, МПП, К	<i>Peptococcus niger</i>	МПП, К
<i>Capnocytophaga</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП
<i>Cardiobacterium hominis</i>	ДП, ЖКТ	<i>Porphyromonas</i> spp.	ЖКТ, МПП, ДП
<i>Chilomastix mesnili</i> — P	ЖКТ	<i>Prevotella</i> spp.	ДП, МПП
<i>Citrobacter</i> spp.	ЖКТ	<i>Propionibacterium</i> spp.	К
<i>Clostridium</i> spp.	ЖКТ	<i>Proteus</i> spp.	ЖКТ, МПП
<i>Corporococcus</i> spp.	ЖКТ	<i>Providencia</i> spp.	ЖКТ
<i>Corynebacterium</i> spp.	ДП, К, ЖКТ, МПП	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ЖКТ
<i>Cryptococcus albidus</i> — F	ДП	<i>Retortomonas intestinalis</i> — F	ЖКТ
<i>Dermabacter hominis</i>	К	<i>Rhodotorula</i> spp. — F	К
<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	К	<i>Rothia dentocariosa</i>	ДП
<i>Desulfomonas pigra</i>	ЖКТ	<i>Ruminococcus productus</i>	ЖКТ
<i>Eikenella corrodens</i>	ДП, ЖКТ, МПП	<i>Sarcina ventriculi</i>	ЖКТ
<i>Endolimax nana</i>	ЖКТ	<i>Selenomonas</i> spp.	ДП

Микроорганизмы	Место обитания	Микроорганизмы	Место обитания
<i>Entamoeba</i> spp.	ЖКТ, ДП	<i>Serratia</i> spp.	ЖКТ
<i>Enterobacter</i> spp.	ЖКТ	<i>Staphylococcus aureus</i>	ДП, МПП, К
<i>Enterococcus</i> spp.	ЖКТ	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	МПП, К
<i>Enteromonas hominis</i>	ЖКТ	<i>Staphylococcus</i> spp.	К, ДП,
<i>Epidermophyton floccosum</i> — F	К	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	ДП
<i>Escherichia coli</i>	ЖКТ, МПП	<i>Streptococcus</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП, К
<i>Escherichia</i> spp.	ЖКТ	<i>Succinivibrio dextrinosolvens</i>	ЖКТ
<i>Eubacterium</i> spp.	ДП, ЖКТ	<i>Tissierella preacuta</i>	ЖКТ
<i>Ewingella Americana</i>	ДП	<i>Treponema</i> spp.	ДП, МПП, ЖКТ
<i>Fusobacterium</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП	<i>Trichomonas</i> spp.	МПП, ДП
<i>Gardnerella vaginalis</i>	МПП, ЖКТ	<i>Trichomonas vaginalis</i>	МПП
<i>Gemella</i> spp.	ДП, ЖКТ	<i>Trichophyton</i> spp. — F	К
<i>Haemophilus</i> spp.	ДП, ЖКТ, МПП	<i>Turicella otitidis</i>	К
<i>Hafnia alvei</i>	ЖКТ	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	МПП, ДП
<i>Helicobacter pylori</i>	ЖКТ	<i>Veillonella</i> spp.	ДП, МПП
<i>Helicobacter</i> spp.	ЖКТ	<i>Weeksella virosa</i>	МПП
<i>Kingella</i> spp.	ДП	<i>Yersinia frederiksenii</i>	ЖКТ

Обозначения: ДП — дыхательные пути; МПП — мочеполовые пути; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; К — кожа; Р — простейшие; F — грибы.

множения последнего в организме хозяина. В частности, инфекцией является заселение организма новорожденного «нормальной» микрофлорой.

Для характеристики возможных вариантов исходов и характера течения инфекционного процесса предлагается использовать следующие термины.

Комменсализм — состояние, при котором сохранение микроба в организме хозяина не сопровождается повреждением последнего, однако отмечается активация систем специфической и неспецифической резистентности.

Симбиоз (мутуализм) — состояние, при котором и микроб, и хозяин получают адаптивные преимущества.

Инфекционная болезнь — клинические проявления повреждений макроорганизма, возникающие в результате взаимодействия хозяин–паразит.

Персистенция — состояние, при котором факторы резистентности хозяина

не обеспечивают элиминацию микроорганизма, сопровождается длительным по времени, но незначительным повреждением, в зависимости от баланса взаимодействия хозяин–паразит может эволюционировать в инфекционную болезнь.

Колонизация — состояние, развивающееся вслед за приобретением хозяином нового микроорганизма, характеризуется динамичностью и неустойчивостью взаимоотношений хозяин–паразит, эволюционирует в другие формы взаимоотношений.

Дифференцирование патогенных, условно-патогенных и апатогенных микроорганизмов является чисто практической задачей. Объектом антибактериальной терапии должны быть те микроорганизмы, которые вызвали инфекционный процесс у конкретного больного. Ошибка в выборе объекта терапии ведет не только к неоправданному назначению антибиотиков, но и к высокому риску неблагоприятного исхода болезни.

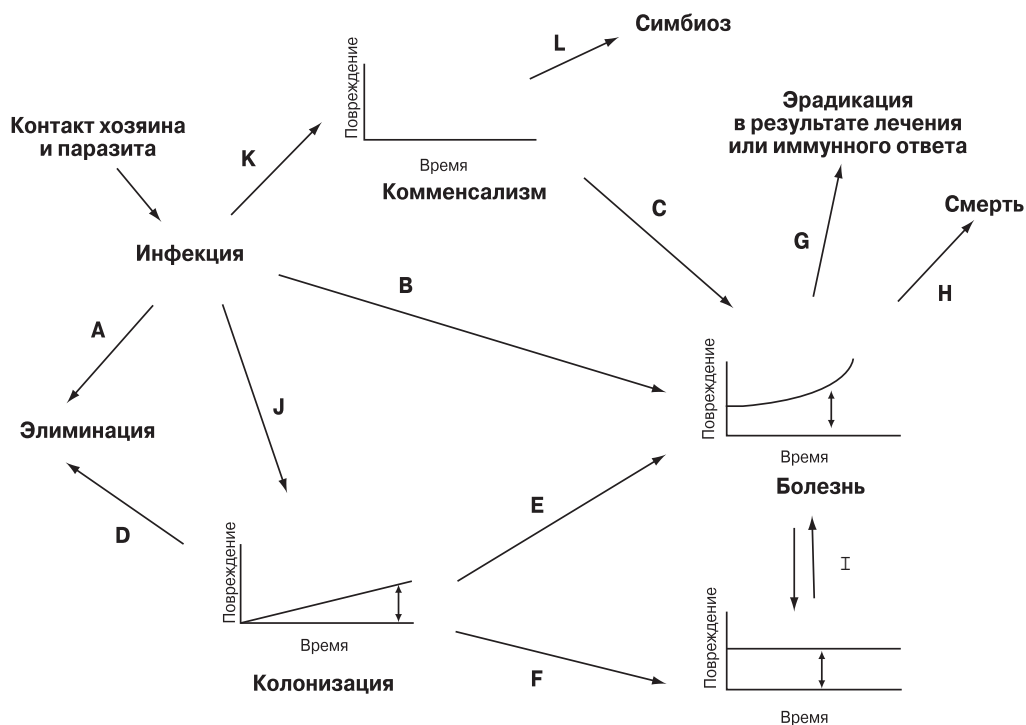


Рис. 1.5. Взаимодействия хозяин–паразит

В результате контакта хозяина и паразита развивается инфекционный процесс. Варианты развития инфекционного процесса:

A — элиминация микроорганизма в результате физических или иных факторов резистентности.

B — при быстром нарастании повреждения отмечается развитие клинически выраженного инфекционного процесса, характеризующегося нарастанием во времени повреждения организма хозяина.

H — при неконтролируемом нарастании повреждения происходит смерть.

G — при полном купировании повреждения отмечаются эрадикация возбудителя и выздоровление.

I — при фиксации повреждения на одном уровне складывается персистенция.

J — при медленном нарастании повреждения макроорганизма формируется колонизация, исходом которой могут быть элиминация возбудителя (D), болезнь (E), персистенция (F).

K — при отсутствии после контакта микроба и хозяина повреждения последнего формируется комменсализм, исходом которого может быть симбиоз (L) или болезнь (C).

Литература

1. Whittaker R.H. *New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms* // *Science*. — 1969. — Vol. 163, N 863. — P. 150–160.
2. Whittaker R.H., Margulis L. *Protist classification and the kingdoms of organisms* // *Biosystems*. — 1978. — Vol. 10, N 1–2. — P. 3–18.
3. Woese C.R., Kandler O., Wheelis M.L. *Towards a Natural System of Organisms: Proposal for the Domains Archaea, Bacteria and Eucarya* // *PNAS*. — 1990. — Vol. 87, N 12. — P. 4576–4579.
4. Woese C. *The universal ancestor* // *PNAS*. — 1998. — Vol. 95, N 12. — P. 6854–6859.

5. Gupta R.S. *Protein Phylogenies and Signature Sequences: A Reappraisal of Evolutionary Relationships among Archaeobacteria, Eubacteria and Eukaryotes*//*Microbiol- MolBiolRev.* — 1998. — Vol. 62, N 4. — P. 1435–1491.
6. Casadevall A., Pirofski L. *Host-Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection and Disease*//*Infect Immun.* — 2000. — Vol. 68, N 12. — P. 6511–6518.