

Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Сибирский Государственный
Медицинский Университет»

Министерство здравоохранения и социального развития Российской
Федерации
Кафедра микробиологии и вирусологии



Лекция №1.

**ПАТОГЕННЫЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОККИ. ВОЗБУДИТЕЛИ
СТАФИЛОКОККОВЫХ, СТРЕПТОКОККОВЫХ
ИНФЕКЦИЙ, МЕНИНГИТА, ГОНОРЕИ.**

Лектор: к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии В. Г. Пехенько

Томск-2010 г.

Грамположительные кокки

- **Грамположительные кокки** представлены стафилококками и стрептококками — основными возбудителями гнойно-воспалительных поражений у человека.
- **Отличительные особенности стафилококков и стрептококков:**
 - отсутствие способности к спорообразованию,
 - сферическая форма,
 - положительная окраска по Граму.

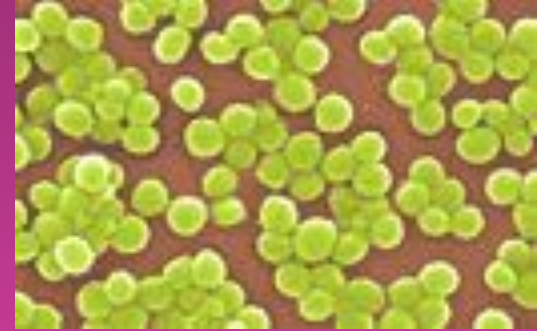
Стафилококки

- Стафилококки относят к **отделу Firmicutes, семейству Micrococcales, роду Staphylococcus.**
- Стафилококки распространены повсеместно; колонизируют кожные покровы и поверхности слизистых оболочек человека и животных.
- Первых представителей рода выделили Кох (1878) и Пастер (1880) из очагов гнойных поражений у человека.
- Свойство стафилококков образовывать скопления, напоминающие гроздья винограда в результате деления во взаимно перпендикулярных плоскостях, определило их название [от греч. *staphyle*, виноградная гроздь, + *kokkos*, зерно, ягода].
- По наличию коагулазы все стафилококки разделяют на две группы. Среди коагулаза-положительных стафилококков поражения у человека вызывает лишь *S. aureus*; среди коагулаза-отрицательных видов — *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*.



Мазок чистой культуры *S. aureus*. Окраска по Граму

Морфологические, тинкториальные, культуральные свойства



- **Стафилококки** представлены неподвижными клетками диаметром 0,5-1,5 мкм. В мазках стафилококки расположены одиночно, парами или гроздьями .
- Основные дифференцировочные признаки стафилококков — характерная морфология и положительная окраска по Граму. Температурный оптимум стафилококков 30-37 °С.
- **Стафилококки устойчивы** к повышенному содержанию хлорида натрия и хорошо растут на средах с содержанием 5-10% NaCl (что и учитывают при приготовлении дифференциально-диагностических сред). На плотных средах через 18-24 ч культивирования в аэробных условиях бактерии формируют мутные круглые ровные колонии кремового, жёлтого или оранжевого цвета.
- Образующиеся липохромные пигменты защищают бактерии от действия токсических кислородных радикалов. **Стафилококки** каталаза-положительны; содержат цитохромы, но обычно оксидаза-отрицательны. **Стафилококки** проявляют высокую биохимическую активность: восстанавливают нитраты, вырабатывают H₂S, разлагают мочевины и ферментируют многие углеводы с образованием кислоты.

Дифференциальные признаки стафилококков

Признак	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>
Наличие каратиноидного пигмента	±	-	+
Способность к росту в анаэробных условиях (тиогликолевая среда)	+	+	+
Рост на средах с 10% NaCl	+	±	+
Рост при температуре:			
15°C	+	±	+
45°C	+	+	±
Образование кислоты при ферментации углеводов в аэробных условиях:			
ксилоза	-	-	-
арабиноза		-	-
раффиноза	-	-	-
сахароза	+	+	+
маннит	+	-	±
манноза	+	±	-
трегалоза	+	-	+

Антигены стафилококков

- **У стафилококков** выделяют более 50 антигенных субстанций, разделяемых на родовые, видовые и типовые Аг.
- **Многие стафилококки** признаны аллергенами. Родовые Аг нередко способны перекрёстно реагировать с изоантигенами клеток организма человека (эритроцитов, почек и др.), что может привести к развитию аутоиммунной патологии. Видоспецифичными Аг стафилококков могут служить тейхоевые кислоты. Для *S. aureus* видоспецифичным Аг также является белок А.

Резистентность

- Стафилококки хорошо переносят высушивание, сохраняя вирулентность; погибают при прямом воздействии солнечного света в течение 10—12 ч.
- Они довольно устойчивы к нагреванию— при 70-80 °С погибают за 20-30 мин, при 150 °С— за 10 мин; сухой жар убивает их за 2 ч.
- Бактерии менее устойчивы к действию дезинфицирующих средств, но резистентны к чистому этанолу.

Заболевания, вызываемые стафилококками

Multiple Furuncles



Furuncles in a patient with type 2 diabetes mellitus.

1. Заболевания кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, пиодермии, сикоз, абсцессы, флегмоны).
2. Ожогоподобный кожный синдром.
3. Поражение костей и суставов (остеомиелиты, артриты).
4. Синдром токсического шока.
5. Стафилококковая ангина.
6. Стафилококковый эндокардит.
7. Пневмонии и плевриты.
8. Острые стафилококковые энтериты и энтероколиты.
9. Отравление стафилококковым энтеротоксином.
10. Стафилококковый менингит и абсцесс мозга.
11. Стафилококковые заболевания мочевых путей.
12. Стафилококковый сепсис.

Основные инфекционные заболевания человека, вызываемые стафилококками

Тип поражения	Возбудитель
Кожные гнойничковые инфекции	<i>S. aureus</i>
Раневые инфекции	<i>S. aureus</i>
Бактериемия	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>
Эндокардиты	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>
Пневмонии	<i>S. aureus</i>
Артриты: естественных суставов инфицирование суставных протезов	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>
Остеомиелиты	<i>S. aureus</i>
Инфицирование сосудистых катетеров, установленных на длительный срок	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>
Инфицирование сосудистых протезов	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>
Перитониты, развивающиеся после перитонеального диализа	<i>S. aureus</i>
Глазные инфекции	<i>S. epidermidis</i>
Инфекции мочевыводящей системы	<i>S. aureus, S. epidermidis</i>
Синдром «ошпаренной кожи»	<i>S. aureus</i>
Синдром токсического шока	<i>S. aureus</i>
Пищевые токсикоинфекции	<i>S. aureus</i>

Staphylococcus aureus

- **Золотистый стафилококк** колонизируют слизистые оболочки носовой полости и носоглотки, кожные покровы (особенно подмышечных областей и промежности). **Золотистый стафилококк** также обитает в толстой кишке и влагалище.
- В соответствии с носителем **бактерии** разделяют на 10 экологических вариантов (эковаров) — *hominis*, *bovis*, *ovis*, *equi* и др.
- **S. aureus** часто выявляют у новорождённых, но в течение нескольких месяцев количество носителей резко сокращается, и основную группу составляют лица старшего возраста (микроорганизм выделяют у 15-50% клинически здоровых взрослых лиц).
- **Временное носительство золотистого стафилококка** отмечают у 60% людей, но в большинстве случаев оно продолжается несколько недель или месяцев. Как правило, повторно организм инфицируется другим штаммом.



Staphylococcus aureus

- **Хроническое носительство золотистого стафилококка** типично для персонала медицинских учреждений; пациентов, страдающих atopическими дерматитами, а также лиц, регулярно получающих инъекции различных препаратов (наркоманы, больные сахарным диабетом и т.п.).
- Для эпидемиологии госпитальных поражений характерен весь комплекс факторов, типичный для любого нозокомиального патогена: увеличение количества носителей среди медицинского персонала, формирование специфичных «госпитальных штаммов» (эковаров), увеличение числа пациентов с повышенной восприимчивостью, появление новых «ворот» для инфицирования за счёт широкого внедрения в практику инвазивных диагностических методов и др.
- Эпидемическую опасность представляет наличие 10 млн **микробных тел золотистого стафилококка** в 1 мл носового отделяемого.
- **Механизм инфицирования золотистым стафилококком** обычно связан с переносом возбудителя из участков колонизации на травмированную поверхность; существенную роль играют также тесные контакты с носителями и лицами, страдающими стафилококковыми поражениями.

Факторы патогенности

- **Капсула** защищает бактерии от комплемент-опосредованного поглощения полиморфно-ядерными фагоцитами, способствует адгезии микроорганизмов и их распространению по тканям. При выращивании *in vitro* капсула обычно не образуется.
- **Компоненты клеточной стенки золотистого стафилококка** стимулируют развитие воспалительных реакций; усиливают синтез ИЛ-1 макрофагами, активируют систему комплемента и служат мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов.
- **Тейхоевые кислоты золотистого стафилококка** активируют систему комплемента по альтернативному пути, свёртывающую и калликреин-кининовую системы, а также облегчают адгезию бактерий к эпителиальным поверхностям. Тейхоевые кислоты способны ингибировать поглотительную активность фагоцитов.
- **Белок А (агглютиноген А) золотистого стафилококка** неспецифически связывает Fc-фрагменты молекул IgG (что активирует систему комплемента по классическому и альтернативному путям) и усиливает активность естественных киллеров. Белок А проявляет свойства суперантигена, что совместно с активацией комплемента приводит к проявлению различных местных и системных реакций (например, анафилаксии, феномена Артюса, угнетению активности фагоцитов и т.д.).

Факторы патогенности золотистого стафилококка

Факторы вирулентности	Эффект
<p>СТРУКТУРЫ: Капсула Белок А Пептидогликан</p> <p>Тейхоевые кислоты</p>	<p>Подавление взаимодействия с фагоцитами Взаимодействие с Fc-фрагментом антител Стимуляция продукции эндогенных пирогенов (эндотоксиноподобное действие), хемоаттрактант лейкоцитов (формирование абсцессов) Регулируют концентрации катионов на клеточной мембране, связывают фибронектин</p>
<p>ТОКСИНЫ: Мембранотоксины, или гемолизины (альфа-, бета-, гамма-, дельта-токсины), лейкоцидин Эксфолиативный токсин</p> <p>Токсин синдрома токсического шока Энтеротоксины (А — Е)</p>	<p>Токсичны для многих клеток, включая лейкоциты, эритроциты, макрофаги и фибробласты. Альфа-токсин — пример порообразующего токсина.</p> <p>Вызывает синдром «кошаренной кожи», разрушая межклеточные контакты — десмосомы в гранулярном слое эпидермиса. Суперантиген (поликлональная активация Т-лимфоцитов, стимуляция продукции цитокинов)</p> <p>Нейротропные, вазотропные эффекты. Суперантиген. Нейротропные эффекты, действие на энтероциты (стафилококковая пищевая интоксикация). Суперантиген</p>
<p>ФЕРМЕНТЫ: Плазминокоагулаза (коагулаза) Гиалуронидаза Липазы, лецитовителлаза Стафилокиназа (фибринолизин) Дезоксирибонуклеаза</p>	<p>Конверсия фибриногена в фибрин, препятствующего контакту с фагоцитами («псевдокапсула») Разрушение соединительной ткани Гидролиз липидов Разрушение фибриновых сгустков Расщепление ДНК, разжижение гноя</p>
<p>ДРУГИЕ КОМПОНЕНТЫ: Каратиноидные пигменты Устойчивость к NaCl, жирным кислотам</p>	<p>Инактивация бактерицидных форм кислорода Размножение в потовых и сальных железах</p>

Ферменты золотистого стафилококка

- **Каталаза золотистого стафилококка** разрушает H_2O_2 , защищая бактерии от действия токсических кислородных радикалов.
- **β -Лактамазы золотистого стафилококка** разрушают молекулы β -лактамных антибиотиков; синтез ферментов кодируют плазмидные гены. Поскольку гены резистентности часто входят в состав транспозонов, они быстро распространяются в популяции. Особое значение имеют метициллин-резистентные штаммы, содержащие дополнительный ген, кодирующий синтез пептидогликановой транспептидазы, что обеспечивает повышенную устойчивость к β -лактамным антибиотикам.
- **Липазы золотистого стафилококка** облегчают адгезию и проникновение в ткани. В частности, ферменты способны разрушать салые пробки, облегчая проникновение стафилококков в волосяные фолликулы.

Ферменты золотистого стафилококка

- **Коагулаза золотистого стафилококка** вызывает свёртывание плазмы крови. Сам фермент не взаимодействует с фибриногеном, а образует тромбиноподобное вещество, предположительно взаимодействующее с протромбином. Образующаяся фибриновая плёнка играет роль своеобразной дополнительной капсулы, защищающей бактерию.
- **Среди прочих ферментов золотистого стафилококка** в патогенезе стафилококковых инфекций принимают участие гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза, фибринолизин, стафилокиназа, лецитиназа и др.



Токсины золотистого стафилококка

- **Мембранотоксины (стафилолизины, или гемолизины) золотистого стафилококка.** Выделяют токсины четырёх антигенных типов; бактерии способны одновременно синтезировать несколько подобных продуктов. Стафилолизины обуславливают гемолитическую активность стафилококков на средах с кровью.
- **α -Токсин золотистого стафилококка** имеет наибольшее значение, его часто выявляют у бактерий, выделенных из клинических образцов. Он взаимодействует с клеточной мембраной и вызывает локальный протеолиз. К его действию чувствительны эндотелиоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты, фибробласты, гепатоциты, тромбоциты и др. При введении лабораторным животным α -токсин вызывает кожные некротические реакции, после внутривенного введения — гибель животных.
- **β -Токсин золотистого стафилококка (сфингомиелиназа)** выявляют у 20% изолятов. Он проявляет выраженные свойства холодового гемолизина, то есть его активность максимальна при низкой температуре.
- **γ -Токсин золотистого стафилококка** — двухкомпонентный гемолизин с умеренной активностью в отношении эритроцитов человека. Гемолитическую активность на кровяных средах он обычно не проявляет, так как серосодержащие полимеры, присутствующие в агаре, инактивируют один из его компонентов.
- **Сигма-Токсин золотистого стафилококка** — агрегат низкомолекулярных соединений, проявляющих детергентные свойства; последние обуславливают цитотоксичность широкого спектра.



Колонии *S. aureus*, растущие на кровяном агаре, разлитом в бактопечаток, который применяется для изучения микрофлоры кожи. Видны зоны гемолиза вокруг колоний стафилококка

Токсины золотистого стафилококка

- **Эксфолиатины А и В золотистого стафилококка** выделяют у 3-5% клинических изолятов (обычно II фагогруппы). Эксфолиатины вызывают разрушение десмосом зернистого слоя эпидермиса и отслойку рогового слоя. Синтез токсина А (термостабильного) контролируют хромосомные, а токсина В (термолабильного) — плазмидные гены. Эти токсины действуют как местно, так и системно, обуславливая в последнем случае развитие синдрома «ошпаренной кожи». Эксфолиатины проявляют свойства суперантигена.
- **Токсин синдрома токсического шока (TSST-1 [от англ. Toxic Shock Syndrome Toxin], ранее — энтеротоксин F)** — экзотоксин, обуславливающий развитие специфического симптомокомплекса (предположительно за счёт стимулирования выделения ФНО). Синтез TSST-I кодируют гены умеренных фагов; основные продуценты — стафилококки I фагогруппы, однако способностью к его образованию обладает незначительное количество штаммов.
- **Лейкоцидин (токсин Пантона-Валентайна)**. Мишени действия — нейтрофилы и, возможно, макрофаги. Он нарушает водно-электролитный баланс в клетке, повышает внутриклеточное содержание циклического АМФ (одно из звеньев патогенеза стафилококковых диарей).
- **Энтеротоксины А, В, С₁, D, Е** — термостабильные низкомолекулярные белки. Основные продуценты — бактерии III фагогруппы. Именно эти токсины ответственны за развитие пищевых отравлений. Наиболее часто регистрируют интоксикации, вызываемые энтеротоксинами А и D.
- **Энтеротоксины В и С** способны также вызывать развитие синдрома токсического шока в случаях, не связанных с менструациями. Проявляют свойства суперантигена.
- **Сенсибилизирующий эффект золотистого стафилококка**. Многие компоненты бактериальных клеток и их метаболиты проявляют сенсибилизирующее действие, выражающееся в реакциях немедленного и замедленного типов. Клинически сенсибилизация бактериальными аллергенами характеризуется дерматитами, бронхоспастическим синдромом и т.д.

Патогенез

- **Источником стафилококковых инфекций** является больной человек или здоровый носитель.
- **Пути передачи стафилококковых инфекций** являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный, пищевой.
- Восприимчивость к инфекции зависит от общего состояния организма и возраста. Наиболее восприимчивы дети, особенно новорожденные и грудного возраста.

Клиника поражений

- **Золотистые стафилококки** способны поражать практически любые ткани организма человека. **Инфекции, вызываемые *S. aureus***, включают более 100 нозологических форм.
- **Внебольничные пневмонии**, вызванные **золотистым стафилококком (*S. aureus*)**, регистрируют достаточно редко, но в стационарах этот микроорганизм — второй по значимости возбудитель после синегнойной палочки.
- **Стафилококковые бактериемии** у госпитализированных больных развиваются при проникновении *S. aureus* через катетеры, из ран или очагов кожных поражений (в 20% случаев причину бактериемии установить не удаётся). Циркуляция возбудителя в кровотоке приводит к развитию метастатических поражений различных органов.
- **Золотистый стафилококк** — основной возбудитель инфекций опорно-двигательного аппарата (остеомиелиты, артриты и др.); в частности, он вызывает 70—80% септических артритов у подростков, реже у взрослых (особенно страдающих ревматизмом или с протезированными суставами). Обычно процесс начинается с гнойного поражения кожи и мягких тканей, затем возбудитель гематогенно диссеминирует в костную ткань (не случайно Пастер назвал остеомиелит «фурункулом костного мозга»).
- Приблизительно у 10% больных с бактериемией **золотистым стафилококком (*S. aureus*)** может развиваться эндокардит. В результате инфекций придаточных пазух носа, носоглотки, уха и сосцевидного отростка, а также бактериемии возбудитель может проникать в ЦНС и вызывать образование эпидуральных абсцессов и гнойных внутричерепных флебитов. Следствием эндокардита и бактериемии также считают поражения органов мочевыводящей системы (абсцессы, пиелонефриты и др.).
- Среди патологии, обусловленной **золотистым стафилококком (*S. aureus*)**, особое место занимают поражения, вызванные действием токсинов, — синдромы токсического шока, «ошпаренной кожи» и пищевые отравления.

Клиника поражений

- **Синдром ошпаренных младенцев (болезнь Риттера фон Риттерштайна)** регистрируют у новорождённых, инфицированных штаммами золотистого стафилококка, выделяющими эксфолиатины. Заболевание начинается бурно; характерно формирование больших очагов эритемы на коже с последующим образованием (через 2-3 сут) больших пузырей (как при термических ожогах) и обнажением мокнущих эрозированных участков.
- **Синдром ошпаренной кожи (синдром Лайелла)** возникает у более старших детей и взрослых. Характерны очаги эритемы, пузыри, тяжёлая интоксикация и отхождение субэпидермального слоя. При проведении профилактики вторичных инфекций происходит ограничение очагов поражения.

Клиника поражений

- **Синдром токсического шока** — эндотоксиновая инфекция, развивающаяся при заражении штаммами, синтезирующими токсин TSST-1 и энтеротоксины В и С (реже). Поражения зарегистрированы у женщин, использующих сорбирующие внутривлагалищные тампоны в период менструаций. В настоящее время установлено, что синдром может также развиваться после родов либо как осложнение хирургического вмешательства (особенно на носовой полости и придаточных пазухах носа). Клинически синдром проявляется высокой температурой тела (38,8 °С и выше), рвотой, диареей, скарлатиноподобной сыпью (чаще на ладонях и подошвах) с последующей десквамацией эпителия через 1-2 нед, а также снижением АД с развитием шока, часто приводящего к фатальным последствиям. После появления тампонов с пониженными сорбирующими свойствами и без полиакриловых наполнителей частота случаев развития шока резко сократилась.
- **Пищевые стафилококковые отравления** проявляются рвотой, болями в животе и водянистой диареей уже через 2-6 ч после употребления в пищу инфицированных продуктов, обычно кондитерских изделий с кремом, консервов, мясных и овощных салатов и т.д. Высокая устойчивость стафилококков к высоким концентрациям NaCl позволяет им длительно сохраняться в различных пищевых концентратах. Патогенез поражений обусловлен способностью энтеротоксинов индуцировать избыточное образование ИЛ-2 (с проявлениями общих симптомов интоксикации и возбуждением гладкой мускулатуры кишечника).

Иммунитет

- После перенесенной стафилококковой инфекции непродолжительный; нередко наблюдаются повторные заболевания, протекающие как рецидив или результат реинфекции.

Микробиологическая диагностика

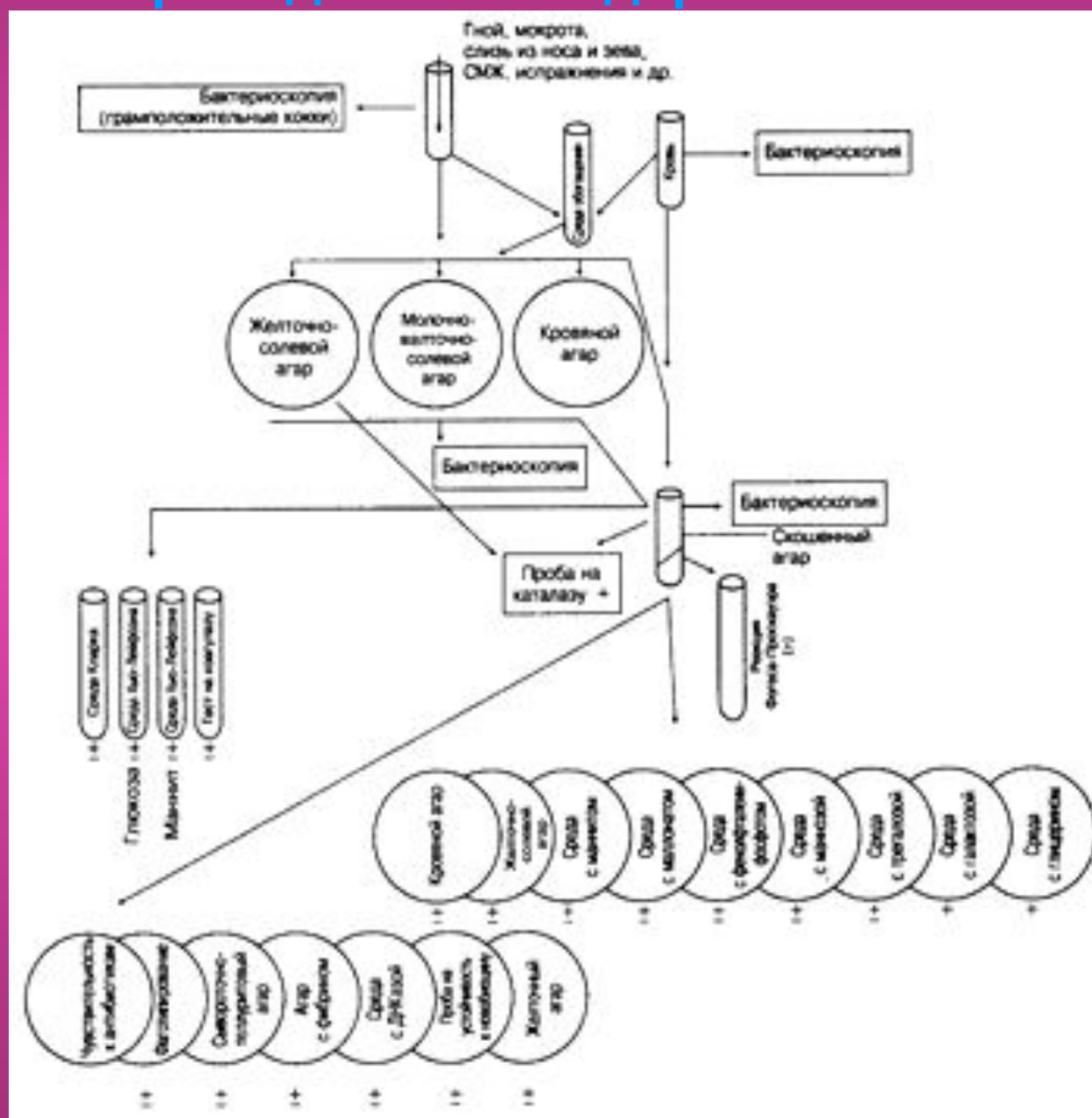
золотистого стафилококка

- **Микроскопия золотистого стафилококка.** Выявление скоплений грамположительных кокков и полиморфно-нуклеарных лейкоцитов при исследовании окрашенных мазков клинического материала может служить основанием для предварительного диагноза. Следует помнить, что результаты микроскопии нельзя считать достаточными для выдачи окончательного заключения.

Выделение золотистого стафилококка

- **Посев золотистого стафилококка** проводят на простые питательные среды, обычно на тиогликолевую среду и КА. Если существует риск контаминации образца, применяют дифференциально-диагностические среды. Наиболее часто используют молочно-солевой (или молочно-желточно-солевой) агар и солевой агар с маннитом, на них рост контаминирующей микрофлоры угнетает высокая концентрация NaCl. Кроме того, на молочно-солевом агаре (МСА) хорошо проявляется способность к пигментообразованию и разложению лецитина (лецитовителизная активность). В последнее время широкое распространение в качестве дифференциально-диагностической среды нашёл агар с колистином и налидиксовой кислотой.
- Через 18-24 ч **золотистый стафилококк (*S. aureus*)** образует гладкие выпуклые мутные колонии диаметром около 4 мм. Бактерии синтезируют жёлтый пигмент, цвет колоний варьирует от белого до оранжевого. На КА колонии *S. aureus* окружены зоной полного гемолиза.
- **Стафилококки** хорошо растут на бульоне, сначала вызывая его равномерное помутнение, а затем образуя рыхлый хлопьевидный осадок. Они дают весьма характерный рост в желатине; через 24-28 ч (наряду с обильным ростом по ходу укола микробиологической иглы) наблюдают начальное разжижение среды, а на 4-5-е сутки образуется открытая вниз воронка, заполненная разжиженной средой.

Бактериологическое выделение стафилококка проводят по стандартной схеме



Микробиологическая диагностика золотистого стафилококка

- Для внутривидовой дифференцировки **золотистого стафилококка (*S. aureus*)** применяют коагулазный тест (на наличие свёртывающего фактора), положительный у 95% изолятов.
- Существует ещё несколько дифференцирующих признаков.
 - Способность ферментировать маннит в анаэробных условиях.
 - Лецитовителазная активность — образование перламутрового преципитата-«венчика», окружающего колонии, выросшие на средах с добавлением яичного желтка. Преципитат состоит из фосфорилхолина, образующегося из лецитина яичного желтка под действием фермента.
 - Способность синтезировать термостабильную ДНКазу.
 - Способность агглютинировать сенсibilизированные эритроциты барана (последний тест позволяет выявить белок А, свёртывающий фактор либо оба продукта).
- Для экспресс-идентификации **золотистого стафилококка (*S. aureus*)** применяют тест латекс-агглютинации с использованием коммерческих наборов частиц латекса, нагруженных АТ, например «Staphylatex» (American Microscan).

Микробиологическая диагностика золотистого стафилококка

- **Серологические исследования** (например, ИФА или РПГА для идентификации АТ к тейхоевым кислотам или видоспецифичным Аг) не имеют принципиального значения, а результаты часто носят противоречивый характер. Лишь для типовой идентификации энтеротоксинов проводят РП в геле со специфическими антисыворотками.
- **Идентификация золотистого стафилококка при помощи типовых бактериофагов**
- **Типирование бактериофагами золотистого стафилококка** достаточно широко применяют в клинической эпидемиологии. Для фаготипирования используют стандартный набор из 23 бактериофагов, разделённых на 4 группы; 1-я группа включает фаги 29, 52, 52А, 79, 80, 2-я - 3А, 3С, 55, 71, 3-я - 6, 42Е, 47, 53, 54, 75, 77, 83А, 84, 85, 4-я - 94, 95, 96, а также внегрупповой фаг 81. Один штамм бактерий может лизировать один фаг или сразу несколько. Несмотря на это, признак достаточно стабилен, и с помощью соответствующих бактериофагов удаётся типировать 60-80% изолятов. Выявлены особые эпидемические штаммы (например, фаг 80 и 77), наиболее часто обнаруживаемые при внутрибольничных вспышках.
- **Образование энтеротоксинов золотистым стафилококком.** Для выявления применяют биологическую пробу — внутривенное заражение кошек фильтратом бульонной культуры (2-3 мл/кг). При попадании токсинов в кровотоки у кошек развиваются рвота и диарея.

Определение чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам

- Значительная часть изолятов золотистого стафилококка (**S. aureus**) либо синтезирует β -лактамазу, либо её синтез индуцируют β -лактамные антибиотики, и 85-90% штаммов может быть резистентно к этим ЛС. Для определения чувствительности используют метод дисков или серийных разведений.

Staphylococcus epidermidis

- **Эпидермальные стафилококки (Staphylococcus epidermidis)** колонизируют гладкую кожу и поверхность слизистых оболочек и обычно слабо вирулентны.
- Подавляющее большинство инфекций носит госпитальный характер, их чаще выявляют у пациентов с пониженной резистентностью.
- Типичными для эпидермального стафилококка считают поражения, обусловленные инфицированием различных устройств (протезов, катетеров, дренажей) либо гематогенным диссемированием возбудителя после хирургических вмешательств. Например, он вызывает до 50% эндокардитов у больных с протезированными клапанами сердца. Достаточно часто микроорганизм обуславливает поражения мочевыводящей системы (особенно у лиц старше 50 лет с различными формами урологической патологии в анамнезе) и суставные инфекции, чаще развивающиеся не позднее 1 года после имплантации протеза (50% всех случаев).



Препарат демодекса (*Demodex folliculorum*), полученный из волосяного мешочка кожи лица и окрашенный люминесцирующей сывороткой против иммуноглобулинов человека (РИФ). На поверхности демодекса выявляется иммуноглобулиновый покров, который может участвовать в адсорбции и переносе микрофлоры человека, в частности в переносе стафилококков

Факторы патогенности эпидермального стафилококка

- Способность вызывать поражения обуславливают гидрофобные свойства поверхности **эпидермального стафилококка**, облегчающие адгезию к субстратам, и поверхностный полисахаридный слизистый слой, предохраняющий бактерию от действия микробицидных и цитотоксических агентов. Подобно поражениям, вызываемым *S. aureus*, важное патогенетическое значение имеют компоненты клеточной стенки *S. epidermidis*, стимулирующие развитие воспалительных реакций и оказывающие многостороннее действие на ткани.

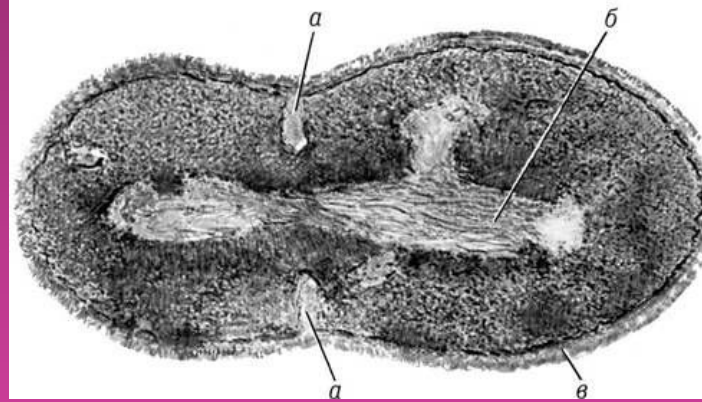
Микробиологическая диагностика эпидермального стафилококка

- **Микроскопия окрашенных мазков клинического материала эпидермального стафилококка** позволяет выявить скопления грамположительных кокков и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Микроорганизм не проявляет гемолитической активности, на КА образует беловатые гладкие выпуклые колонии (см. рис. 1 на вклейке). Основное отличие от *S. aureus*— отсутствие коагулазной активности. Выделенные коагулаза-отрицательные стафилококки следует дифференцировать от других стафилококков, иногда выделяемых из мочи (например, *S. saprophyticus*). Для дифференцировки учитывают их резистентность к новобиоцину (МИК более 1,6мкг/мл), к которому *S. epidermidis* чувствителен. Следует помнить о появлении и увеличении удельного веса **метициллин-резистентных штаммов эпидермального стафилококка (MRSE)**. Они обычно чувствительны к ванкомицину, особенно в комбинации с гентамицином и рифампицином.

Лечение стафилококковых инфекций

- Специфическое (этиотропное) лечение проводится антибиотиками широкого спектра действия, используются полусинтетические пенициллины (метициллин, оксациллин) с обязательным учетом антибиотикограммы. Для лечения больных сепсисом и особенно новорожденных рекомендуются антистафилококковая гомологичная плазма и иммуноглобулин. При хронических формах вводят стафилококковый анатоксин, применяют вакцинотерапию, чаще — аутовакцину.

Стрептококки



Образование поперечной перегородки в делящейся клетке гемолитического стрептококка
а — образующаяся перегородка
б — нуклеоид
в — клеточная стенка

- Стрептококки относятся к семейству Streptococcaceae, роду Streptococcus, включающему патогенные виды: Streptococcus pyogenes и Streptococcus pneumoniae. Str. pyogenes вызывают местные гнойные процессы, ангину, хронические тонзиллиты, фарингиты, остеомиелиты, проникая внутрь организма, — сепсис, септокепиемию. Они являются возбудителями рожи — гнойного воспаления лимфатических путей кожи или слизистых оболочек и скарлатины — детского инфекционного заболевания. Значительна роль стрептококков в развитии таких хронических заболеваний, как ревматизм, эндокардит, нефрит.
- Стрептококки паразитируют на коже и слизистых оболочках млекопитающих.
- В тканях человека стрептококки впервые были обнаружены при роже и раневых инфекциях (Бильрот, 1874), септицемии и гнойных поражениях (Пастер, 1879; Огстон, 1881).

Морфология и тинкториальные свойства

- Стрептококки представлены неподвижными сферическими клетками размером 0,5-2,0 мкм. В мазках они располагаются парами или короткими цепочками, особенно при выращивании в жидких питательных средах, что и послужило основанием для их названия [от греч. *streptos*, цепочка, + *kokkos*, ягода]. Клеточная стенка содержит тейхоевые кислоты, углеводы и пептидогликаны, на её поверхности расположены фимбрии, а у патогенных видов имеется капсула, по Граму окрашиваются положительно. При неблагоприятных воздействиях стрептококки способны образовывать L-формы.



Streptococcus pyogenes. Чистая культура.
Окраска метиленовым синим



Стрептококки

Культивирование и ферментативные свойства

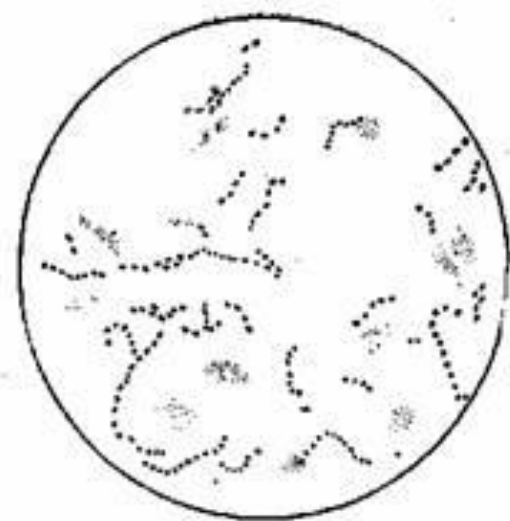
стрептококки



- Стрептококки являются факультативными анаэробами и аэробами. На кровяном агаре образуют мелкие полупрозрачные колонии. В зависимости от способности разрушать эритроциты стрептококки делятся на три группы: гемолитические (вызывают лизис эритроцитов и образуют зону гемолиза вокруг колонии), зеленящие (не полностью разрушают эритроциты, образуют зеленоватые зоны вокруг колоний) и негемолитические (не изменяют кровяного агара).
- На сахарном мясо-пептонном бульоне стрептококки растут пристеночно и придонно в виде мелкокрошковатого осадка. Среда остается прозрачной. Стрептококки обладают сахаролитическими свойствами, разлагают с образованием кислоты лактозу, сахарозу, глюкозу.
- Характерные особенности стрептококков — отсутствие каталазной активности и способность большинства видов лизировать эритроциты.

Классификация

- Наибольшее распространение получила **классификация стрептококков Ребекки Лэнсфилд (1933)**, основанная на наличии группоспецифичных углеводов (С-полисахаридов) в клеточной стенке. В соответствии с этим выделяют 17 серогрупп, обозначаемых заглавными латинскими буквами (А-О). Внутри групп стрептококки разделяют на серовары по специфичности белковых М-, Р-, и Т-Аг. Зеленыяцкие стрептококки и пневмококки лишены групповых Аг и не включены в какую-либо серологическую группу.



Стрептококки.

Антигенная структура

- Стрептококки имеют поверхностно расположенный полисахарид (субстанция С), являющийся гаптеном, различная структура которого дала возможность Ленсфилд разделить стрептококки на 17 серологических групп (от А до S).
- Определение принадлежности к серогруппе проводится с помощью групповых иммунных сывороток в реакции преципитации с гаптеном из исследуемых культур. Наличие белковых антигенов (Т и М), также отличающихся большим разнообразием, позволило выделить и серологические варианты. М-антиген является строго специфическим, обуславливает вирулентность стрептококков и подавляет фагоцитарную активность лейкоцитов. Этот антиген также устанавливается в реакции преципитации. При определении сероваров с помощью реакции агглютинации обнаруживают Т-антиген, который может быть общим у разных сероваров. Патогенные для человека стрептококки включают 53 серовара (49 относятся к группе А).

Токсинообразование

- Стрептококки выделяют экзотоксины, обуславливающие общую, интоксикацию и специфическое действие: так, эритрогенин (при скарлатине) вызывает расширение мелких сосудов кожи и слизистой оболочки зева, развитие сыпи, стрептолизин обладает гемолитическими свойствами и оказывает повреждающее действие на ткани (главным образом сердца), лейкоцидин разрушает лейкоциты. Ферменты, продуцируемые стрептококками (гиалуронидаза, стрептокиназа, дезоксирибонуклеаза, протеиназа), являются ферментами агрессии, облегчают проникновение и распространение микробов в тканях.

- **Патогенность для животных.** Чувствительны к стрептококкам кролики. В зависимости от
- **Резистентность.** К действию физических факторов стрептококки относительно устойчивы. Нагревание при 60 °С выдерживают в течение 30 мин. Хорошо переносят высушивание и могут месяцами сохранять жизнеспособность в высохшем гное, мокроте. Под действием дезинфицирующих веществ погибают в течение 15 мин.

- **Патогенность для животных.** Чувствительны к стрептококкам кролики. В зависимости от вирулентности культуры, от метода введения у животных развивается местный воспалительный процесс или сепсис.

Патогенез

- **Источником инфекции** при стрептококковых заболеваниях является только человек — больной или носитель патогенных стрептококков.
- Основной **путь передачи** воздушно-капельный; возможна передача через предметы, загрязненные больным, а также через третьих лиц, соприкасавшихся с больным.
- Восприимчивость к стрептококковым инфекциям всеобщая, к скарлатине — зависит от возраста и степени напряженности антитоксического иммунитета. Наличие антитоксического иммунитета определяется реакцией Дика. С этой целью детям строго внутрикожно на предплечье вводят скарлатинозный (эритрогенный) токсин в дозе 0,1 мл. При отсутствии иммунитета в месте введения образуется эритема размером от 20—30 мм. Заболеваемость характеризуется сезонностью — большинство случаев приходится на осеннезимний период, что объясняется погодными условиями и скученностью людей в помещениях (особенно детей в школах, детских садах).

Инфекции вызываемые стрептококками

Типы поражения	Возбудители
Фарингиты	Стрептококки групп А, С, G
Раневые инфекции, поражения кожи и мягких тканей	Стрептококки групп А, С и G, зеленящие стрептококки
Послеродовые инфекции	Стрептококки групп В, С и G
Неонатальный сепсис	Стрептококки групп В и G
Бактериемия	Стрептококки групп А, В, С, G и D, <i>S. pneumoniae</i> , зеленящие стрептококки
Эндокардиты	Стрептококки групп А, В, С, G и D, <i>S. pneumoniae</i> , зеленящие стрептококки
Менингиты	Стрептококки групп А, В, С и G, <i>S. pneumoniae</i>
Артриты	Стрептококки групп В и G, <i>S. pneumoniae</i>
Инфекции мочеполовой системы	Стрептококки группы В
Пневмонии	Стрептококки групп А и В
Синуситы	<i>S. pneumoniae</i>
Отиты среднего уха	Стрептококки группы А, <i>S. pneumoniae</i>
Ревматическая атака	Стрептококки группы А
Острый гломерулонефрит	Стрептококки групп А и С
Абсцессы лёгких, печени, поражения головного мозга	Зеленящие стрептококки

Стрептококки группы А.

Streptococcus pyogenes

- У стрептококков группы А существуют некоторые особенности структуры клеточной стенки, отличающие их от других стрептококков. Большинство известных изолятов принадлежит к виду *S. pyogenes*, поэтому оба названия часто рассматривают как синонимы. Заболевания, вызываемые бактериями, известны с глубокой древности, но пика заболеваемости они достигли в XVIII—XIX веке. На этот период приходятся известные эпидемии скарлатины, фарингитов, нередко заканчивавшихся пневмониями, ревматизмом и гломерулонефритами. Постоянными спутниками войн были часто фатальные инфекции кожи и мягких тканей. Жертвами , послеродового сепсиса, печально известного как «родильная горячка», стали сотни тысяч матерей. Пионером борьбы с этим недугом стал австрийский акушер Земмельвайс, доказавший, что наиболее эффективная мера профилактики этого заболевания — соблюдение элементарных гигиенических норм.

Стрептококки группы А

- **Стрептококки группы А** обнаруживают повсеместно. Они часто колонизируют кожные покровы и слизистые оболочки человека, а в холодный сезон частота носительства в носоглотке у школьников может достигать 25%.
- **Резервуаром** служит больной человек или носитель; основные **пути передачи** — контактный (с заносом в рот грязными руками) и воздушно-капельный, а также через инфицированные пищевые продукты, хранящиеся при комнатной температуре (например, молоко).

Патогенез поражений

- **Первый этап инфекционного процесса** — адгезия микроорганизма к эпителию слизистых оболочек. Основные адгезины — липотейхоевые кислоты, покрывающие поверхностные фимбрии. Не менее важную роль в прикреплении к субстратам играют гиалуронидаза, стрептокиназа и стрептодорназа.
- **Белок М стрептококков** [от англ. mucoid, слизистый, так как колонии штаммов-продуцентов имеют слизистую консистенцию] по структуре напоминает фимбрии грамотрицательных бактерий. Белок М— основной фактор вирулентности и типоспецифический Ag. АТ к нему обеспечивают длительную невосприимчивость к повторному заражению, однако выделяют более 80 сероваров белка М, что значительно снижает эффективность гуморальных защитных реакций. Белок М ингибирует фагоцитарные реакции, непосредственно действуя на фагоциты либо маскируя рецепторы для компонентов комплемента и опсоинов, адсорбируя на своей поверхности фибриноген, фибрин и продукты его деградации. Белок также проявляет свойства суперантигена, вызывая поликлональную активацию лимфоцитов и образование АТ с низким аффинитетом. Подобные свойства играют существенную роль в нарушении толерантности к тканевым изоантигенам и развитии аутоиммунной патологии.
- **Капсула стрептококков** — второй по значимости фактор вирулентности. Она защищает бактерии от антимикробного потенциала фагоцитов и облегчает адгезию к эпителию. Капсула образована гиалуроновой кислотой, аналогичной входящей в состав соединительной ткани. Соответственно капсула проявляет минимальную иммуногенную активность и не распознаётся как чужеродный агент. Интерес представляет способность бактерий самостоятельно разрушать капсулу при инвазии в ткани за счёт синтеза гиалуронидазы. Роль гиалуронидазы в патогенезе поражений изучена плохо: с одной стороны, она участвует в разрушении соединительнотканной стромы, с другой — имеет сходство со многими аутоантигенами и, возможно, участвует в запуске аутоиммунных реакций.

Патогенез поражений

- **С5а-пептидаза стрептококков** — третий фактор патогенности, подавляющий активность фагоцитов. Фермент расщепляет и инактивирует С5а компонент комплемента, выступающий мощным хемо-аттрактантом.
- **Стрептолизин О стрептококков** [от англ. oxygen sensitive, чувствительный к кислороду] проявляет свойства гемолизина, разрушая эритроциты в анаэробных условиях. Проявляет иммуногенные свойства, титры АТ к нему имеют прогностическое значение.
Стрептолизин S [от англ. stable, устойчивый] резистентен к кислороду, не несёт антигенной нагрузки и вызывает поверхностный гемолиз на кровяных средах. Оба фермента разрушают не только эритроциты, но и другие клетки; например, стрептолизин О вызывает повреждение кардиомиоцитов, а стрептолизин S — фагоцитов, поглотивших бактерии.
- **Эритрогенные (пирогенные) токсины стрептококков** весьма схожи с токсинами стафилококков. Иммунологически их разделяют на три типа (А, В и С); способность к образованию токсинов детерминирована заражением бактериальной клетки умеренным фагом, несущим ген токсинообразования. Эритрогенные токсины проявляют свойства суперантигенов: оказывают митогенное действие на Т-клетки, а также стимулируют секрецию макрофагами ИЛ-1 и ФНО.
- **Кардиогепатический токсин стрептококков** синтезируют некоторые штаммы стрептококков группы А. Он вызывает поражения миокарда и диафрагмы, а также образование гигантоклеточных гранулём в печени.

Патогенез поражений

- **Прочие экзоферменты стрептококков. Стрептокиназа (фибринолизин)** активирует пламиноген, что приводит к образованию пламина и растворению фибриновых волокон (фермент не проявляет прямой фибринолитической активности). **Гиалуронидаза** облегчает перемещение бактерий по соединительной ткани. Роль **ДНКазы (стрептодорназа)** и **НАДаз** изучена плохо, но выявление АТ к стрептодорназе В используют в диагностике различных осложнений, вызванных стрептококками группы А.
- **Перекрыстные реакции стрептококков.** Несмотря на способность подавлять или снижать активность фагоцитов, стрептококки инициируют выраженную воспалительную реакцию, во многом обусловленную секретацией более 20 растворимых веществ. Часть из них составляют ферменты (стрептолизины S и O, гиалуронидаза, ДНКазы, НАДазы и стрептокиназа), часть — эритрогенные токсины. Патогенез ревматических поражений, особенно кардитов, существенно отличается от наблюдаемых при большинстве инфекций, сопровождающихся бактериемией. Основные повреждения вызывают иммунные механизмы, в частности перекрыстная реакция с миокардиоцитами и белком M возбудителя. Весьма сходны механизмы повреждения почек при острых гломерулонефритах, обусловленные депонированием иммунных комплексов (стрептококк-IgG) на базальной мембране. С одной стороны, они активируют комплементарный каскад, что стимулирует воспалительный ответ, с другой — за счёт нарушения аутоотолерантности и антигенной мимикрии индуцируют клеточные цитотоксические реакции.

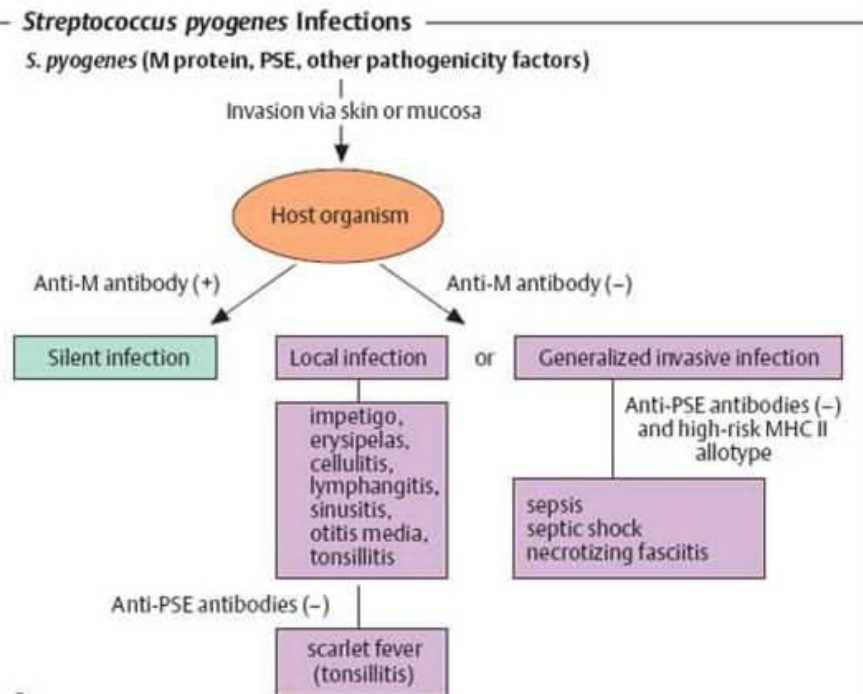
Факторы вирулентности стрептококков группы А

Факторы вирулентности	Биологический эффект
Капсула	Антифагоцитарная активность
M-белок	Антифагоцитарная активность, разрушает комплемент (C3b)
M-подобные белки	Связывают IgM, IgG и альфа2-макроглобулин
F-белок	Прикрепление стрептококка к эпителиальным клеткам
Пирогенные экзотоксины (эритрогенины)	Обладают пирогенным эффектом, усиливают гиперчувствительность замедленного типа и чувствительность к эндотоксину, иммуносупрессивный эффект на функции В-лимфоцитов, появление сыпи
Стрептолизин S	Устойчив к кислороду (S — англ. <i>stable</i>), вызывает поверхностный гемолиз на кровяном агаре. Разрушает лейкоциты, тромбоциты и эритроциты; стимулирует освобождение лизосомальных ферментов; не иммуногенен
Стрептолизин O	Чувствителен к кислороду (O — англ. <i>oxygen sensitive</i>), вызывает гемолиз на кровяном агаре в условиях анаэробноза. Разрушает лейкоциты, тромбоциты и эритроциты; стимулирует освобождение лизосомальных ферментов; иммуногенен
Стрептокиназа	Разрушает кровяные сгустки (тромбы), облегчает распространение бактерий в тканях
ДНК-аза	Деполимеризует внеклеточную ДНК в гное
C5a-пептидаза	Разрушает C5a-компонент комплемента (хемоаттрактант)

Клинические проявления стрептококковой инфекции

- **Фарингит** — наиболее типичное проявление стрептококковой инфекции. Характерны боль в горле, лихорадка, регионарная лимфаденопатия.
- **Скарлатина** — острое экзантемное заболевание, обусловленное действием стрептококкового токсина и характеризующееся появлением кожных точечных высыпаний или мелких пятен интенсивного красного цвета, появляющихся сначала на шее и верхней части грудной клетки, а затем принимающих генерализованную форму. Характерны ангина, лимфадениты. Интересная клиническая особенность — эритема языка («малиновый язык»).

- **Кожные стрептококковые инфекции**
- **Основные кожные инфекции, вызванные стрептококками группы А**, — флегмона, рожа и пиодермия-импетиго. В мягких тканях эти бактерии вызывают **некротизирующие фасциты** и гангренозные поражения (редко); чаще они развиваются на месте предшествующей травмы, и без адекватного лечения могут привести к фатальному исходу.
- **Стрептококковый синдром токсического шока**
Выделенный в отдельную нозологическую форму **стрептококковый синдром токсического шока** обычно развивается как осложнение целлюлитов, фасцитов и бактериемии. Клинические проявления аналогичны таковым при септических шоках, а смертность может достигать 30%.
- **Острая стрептококковая ревматическая лихорадка**
Острая ревматическая лихорадка может развиваться как осложнение носоглоточной инфекции у предрасположенных лиц. Лихорадка сопровождается острым мигрирующим полиартритом, малой хореей («пляской Святого Вита»), появлением подкожных узлов на костных выступах, кардитами. Наиболее серьёзные осложнения — острая сердечная недостаточность и присоединение вторичных бактериальных инфекций (септический эндокардит).
- **Острый гломерулонефрит** — более редкое осложнение, развивающееся у части больных через 10-25 сут после глоточной инфекции или пиодермии. Поражения вызывает ограниченная группа стрептококков (М-серовары). Тяжесть заболевания вариабельна — от бессимптомных форм (выявляемых только лабораторно) до острой почечной недостаточности.



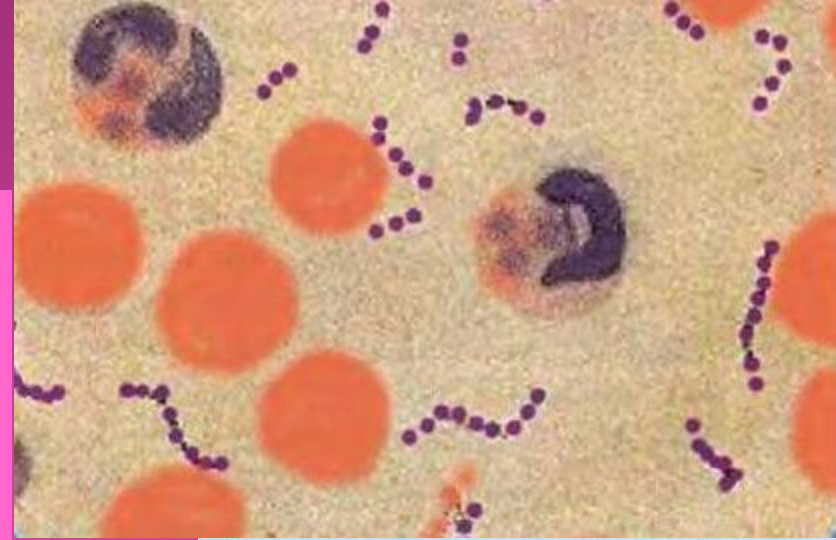
a



a Pathogenesis and clinical pictures of *S. pyogenes* infections (simplified scheme).
b Erysipelas caused by *S. pyogenes*.

Иммунитет

- После перенесенных стрептококковых инфекций остается антибактериальный иммунитет, отличающийся нестойкостью и непродолжительностью. Антитоксический иммунитет возникает после перенесенной скарлатины и при достаточной напряженности повторное заболевание скарлатиной не возникает. Стрептококки вызывают сенсibilизацию организма, что способствует развитию хронических стрептококковых инфекций.



Стрептококк в гное (рисунок). Окраска по Граму

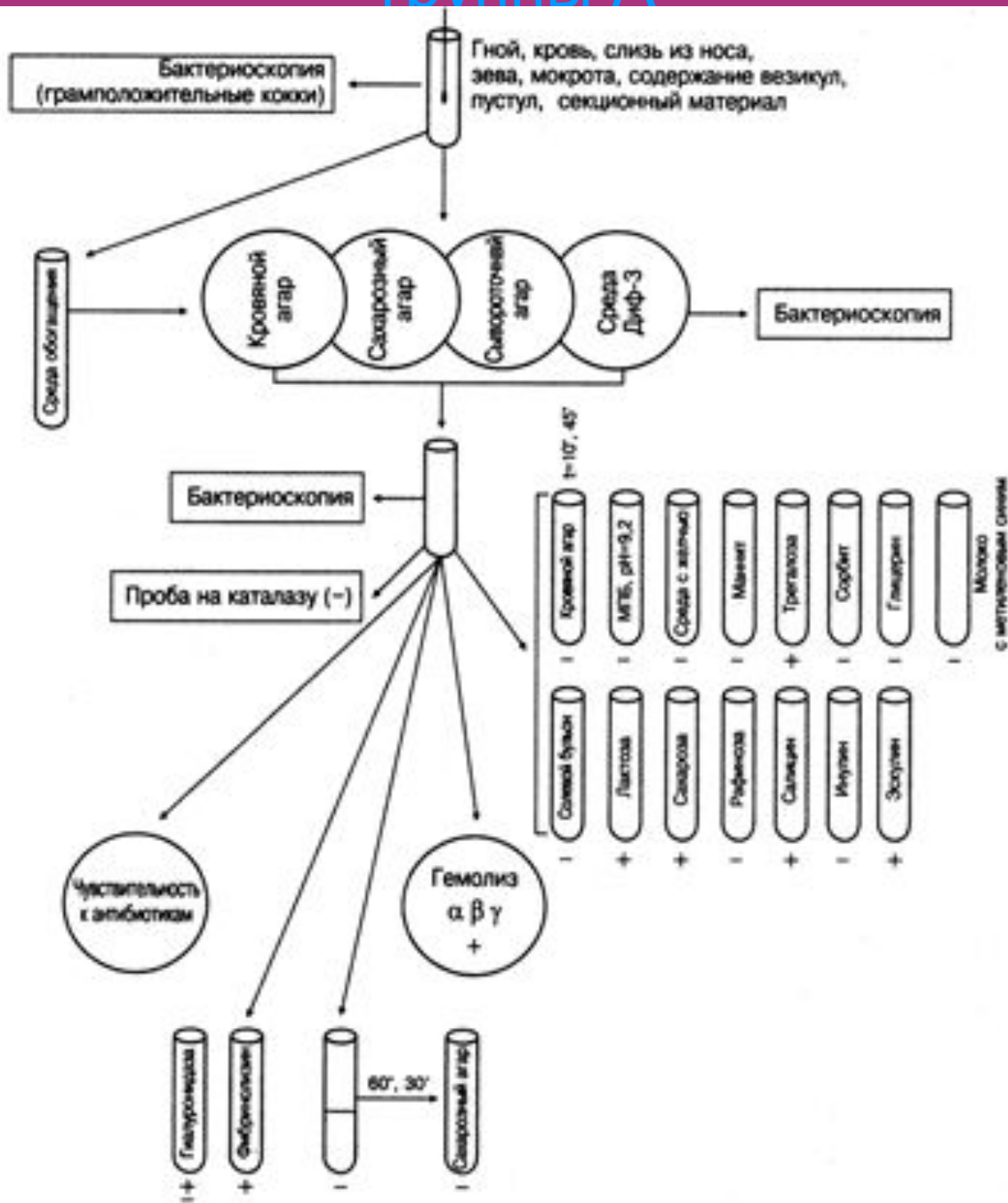
Микробиологическая диагностика стрептококка

- **Основу микробиологической диагностики стрептококковой инфекции** составляют выделение и идентификация возбудителя. При этом обычно биохимические характеристики изолятов не изучают. Прочие методы **диагностики стрептококковой инфекции** имеют различные ограничения.
- **Через 24 ч на КА стрептококки группы А** образуют блестящие вязкие колонии. В жидких средах бактерии дают придонный, иногда поднимающийся вверх рост. Весьма информативные методы раннего выявления стрептококков — **определение чувствительности к антимикробным агентам методом дисков**.
- Наиболее часто их используют для идентификации стрептококков в мазках из зева. Для дифференцировки **стрептококков группы А** от прочих β -гемолитических стрептококков применяют **тест чувствительности к бацитрацину**. Более чем в 99% случаев изоляты стрептококков группы А чувствительны к бацитрацину, тогда как представители других серогрупп обычно устойчивы. Также можно применить тест чувствительности к триметоприм-сульфаметоксазолу.

Микробиологическая диагностика стрептококка

- **Стрептококки групп А и В** обычно чувствительны к действию антимикробного агента.
- По сравнению с чувствительностью к бацитрацину более специфичен тест гидролиза пиррол идонил-β-нафтиламида (ПИР-тест). **S. pyogenes** — единственный стрептококк, дающий положительную реакцию. Для этого в пробирки вносят полоски фильтровальной бумаги, пропитанные ПИР. Под действием бактериальных пептидаз ПИР расщепляется до нафтиламида, и после внесения 0,01% раствора диметиламиноциннамальдегида полоски окрашиваются в вишнёво-красный цвет.
- **Стрептококки группы А** легко можно выявить в мазках из зева, используя коммерческие наборы; групповой А-Аг экстрагируют химическими реагентами или ферментами и идентифицируют в реакциях латекс-агглютинации, коагглютинации или ИФА. Для экспресс-диагностики ревматического процесса и гломерулонефрита можно определять АТ к стрептолизину О или стрептодорназе; серологические исследования также позволяют выявить носителей. Следует помнить, что АТ к стрептолизину О не образуются при кожных инфекциях, вызываемых стрептококками группы А.

группы А



Специфическое лечение и профилактика

- Лечение стрептококковых инфекций проводится препаратами группы пенициллина благодаря сохранившейся чувствительности к этому антибиотику и высокой активности его в отношении стрептококка. Другие антибиотики применяются в случае непереносимости пенициллина.
- Специфическая профилактика не разработана, поэтому все профилактические мероприятия направлены на выявление и изоляцию источника инфекции (особенно при скарлатине).

Стрептококки группы В. *Streptococcus agalactiae*

- **Стрептококки группы В** обычно колонизируют носоглотку, ЖКТ и влагалище; подавляющую часть изолятов составляет *S. agalactiae*. Серологически стрептококки группы В разделяют на серовары Ia, Ib, Ic, II и III. Бактерии сероваров Ia и III тропны к тканям ЦНС и дыхательных путей, они часто вызывают менингиты у новорожденных. Наиболее типичен вертикальный путь заражения — при прохождении плода по родовым путям, инфицированным стрептококками. Подобным образом происходит заражение не менее 50% детей, составляющих группу риска. У детей, родившихся у женщин со значительной колонизацией родовых путей, чаще регистрируют раннее развитие менингита (в течение первых 5 сут), а у детей, инфицированных большим количеством возбудителей, подобные поражения наблюдают позднее (от 6 сут до 3 мес).

Стрептококки группы В

- **Горизонтальная передача стрептококков группы В** происходит значительно реже. Большинство поражений обусловлено проникновением возбудителя в кровоток. Особо необходимо отметить стрептококковые пневмонии, развивающиеся на фоне ОРВИ. «Чистые» бактериальные поражения наблюдают редко, но как осложнения ОРВИ пневмонии отмечают так часто, что создаётся впечатление, что сами стрептококки группы В не способны вызывать поражения лёгких. Подобные пневмонии обусловлены активацией микрофлоры в зеве и носоглотке, реже регистрируют заражение от больного вирусами в ассоциации с высоковирулентными стрептококками.

Патогенез поражений стрептококков группы В

- **Гематогенное диссеминирование стрептококков группы В** во многом обусловлено дефицитом специфических АТ, С1q и С4 компонентов комплемента (небольшое содержание последних коррелирует с низкой бактерицидной активностью в целом). Определенную роль играет полисахаридная капсула, снижающая эффективность фагоцитарных реакций. В отличие от бактерий группы А, капсула стрептококков группы В проявляет иммуногенные свойства, и АТ к её Аг (в достаточном количестве) способны оказывать протективное действие. Как патогенетический фактор следует рассматривать и нейраминидазу, модифицирующую мембрану клеток хозяина, что облегчает адгезию микроорганизмов.

Микробиологическая диагностика стрептококков группы В

- **Принципы микробиологической диагностики стрептококковой инфекции группы В** аналогичны таковым при выделении стрептококков группы А. Колонии, выросшие на КА, через 24 ч после посева прозрачные или мутноватые, выпуклые, диаметром 0,5-1,0 мм, окружены зоной гемолиза (5-15% изолятов может не проявлять гемолитических свойств). *S. agalactiae* обычно не чувствителен к бацитрацину и триметоприм сульфаметоксазолу, что определяют в тесте с соответствующими дисками.
- **Весьма специфичен тест гидролиза гиппурата.** Обычно его используют для дифференцировки со *S. pyogenes* (даёт отрицательную реакцию). Другая дифференцирующая реакция — CAMP-тест, основанный на феномене усиления гемолитического действия золотистого стафилококка в присутствии гемолизинов других бактерий.
- **Дальнейшую идентификацию стрептококковой инфекции группы В** проводят путём серотипирования в реакции латекс-агглютинации или коаггутинации с коммерческими реагентами либо при помощи инкубации мазков с моноклональными АТ, мечеными флюоресцеинами. Микроорганизмы можно быстро идентифицировать в мазках отделяемого влагалища, используя коммерческие наборы, аналогичные применяемым для выявления стрептококков группы А.

Лечение стрептококковой инфекции группы В

- **Подходы и методы терапии инфекций, вызванных стрептококками группы В, аналогичны таковым, применяемым для лечения поражений, обусловленных стрептококками группы А.**

Пневмококк. *Streptococcus pneumoniae*

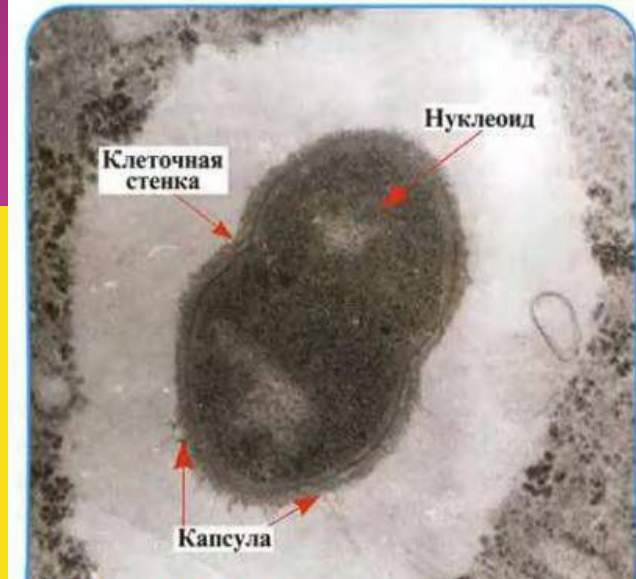
- Впервые **пневмококк** выделил Пастер (1881) во время работы над антирабической вакциной и первоначально считал его возбудителем бешенства. Этиологическую роль **пневмококка** в развитии пневмоний у человека доказали К. Френкель и А. Вайхзельбаум (1884).
- **Бактерии пневмококка** не содержат группового Аг и серологически неоднородны — по Аг капсульных полисахаридов выделяют 84 серовара. Известны штаммы, колонизирующие организмы человека и животных.
- *Str. pneumoniae* (пневмококки) являются возбудителями специфической крупозной пневмонии, ползучей язвы роговицы, а также могут вызывать гнойные заболевания— отит, бронхит, бронхопневмонии, менингит, ринит, сепсис.

Streptococcus pneumoniae

- **Пневмококк** — один из основных возбудителей внебольничных бактериальных пневмоний (2-4 случая на 1000 человек). Ежегодно в мире регистрируют не менее 500 000 случаев **пневмококковых пневмоний**, причём наиболее подвержены инфекции дети и лица преклонного возраста.
- **Резервуар пневмококковой инфекции** — больные и носители (20-50% детей дошкольного возраста и 20-25% взрослых), основной **путь передачи пневмококка** — контактный, а в период вспышек также воздушно-капельный. Пик заболеваемости приходится на холодное время года.
- В подавляющем большинстве случаев **клинические формы пневмококковой инфекции** развиваются при нарушениях резистентности организма (в том числе вследствие холодových стрессов), а также на фоне сопутствующей патологии (серповидноклеточной анемии, болезни Ходжкина, ВИЧ-инфекции, миеломы, сахарного диабета, состояний после спленэктомии) или алкоголизма.

Морфология и тинкториальные свойства

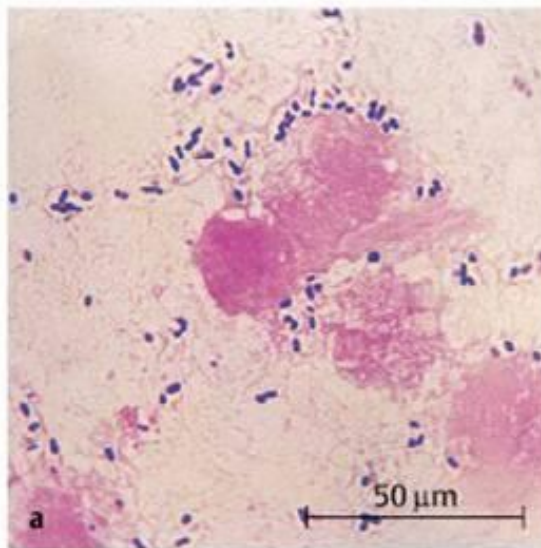
- Пневмококки являются грамположительными диплококками (размером 0,5—1,5 мкм), имеют несколько удлиненную форму, причем стороны, обращенные друг к другу, плоские, а концы заостренные. Такой внешний вид пневмококков напоминает ланцет, поэтому их называют еще ланцетовидными диплококками. Нередко в мазках можно увидеть цепочки, состоящие из нескольких диплококков. Спор, жгутиков не имеют. Характерным свойством является капсулообразование: капсула окружает оба кокка или цепочку кокков, обнаруживается в мазках из патологического материала, в отпечатках органов и утрачивается пневмококками при культивировании в лабораторных условиях.



Электроннограмма среза пневмококка в ткани. Факторы вирулентности *Streptococcus pneumoniae*

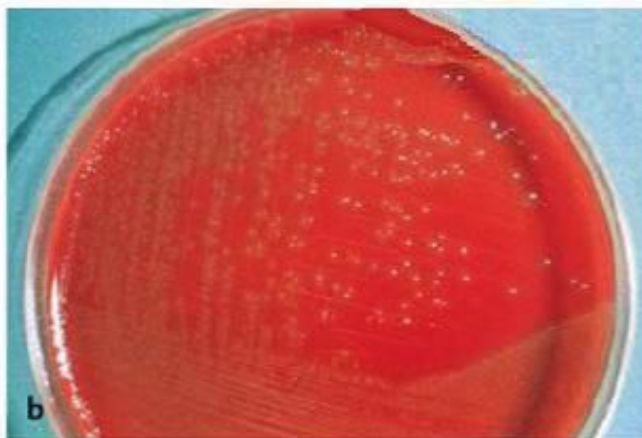
Культивирование и ферментативные свойства

- Пневмококки размножаются в аэробных условиях на средах, содержащих сыворотку или кровь.
- В жидкой среде пневмококк дает диффузный рост с небольшим осадком, на кровяном агаре образует мелкие нежные колонии. Пневмококки также не полностью разрушают гемоглобин, а превращают его в метгемоглобин, который обуславливает зеленоватую зону вокруг колоний. Пневмококки обладают сахаролитическими свойствами. Дифференциально-диагностическое значение имеет способность пневмококков разлагать инулин.



a Gram staining of a preparation of middle ear secretion: gram-positive, round-oval, encapsulated cocci; clinical diagnosis: otitis media.

b Culture on blood agar: gray colonies showing little intrinsic color, often mucoid (due to capsules); a zone of greening is often observed around the colonies, caused by α -hemolysis; the shiny appearance of the colonies is caused by light reflections from their mucoid surface.



Чистая культура пневмококка.
Окраска по Граму

Антигенная структура и токсинообразование

- В капсулах пневмококков содержатся полисахариды, отличающиеся большим разнообразием химической структуры, что и обуславливает разделение на серологические типы. В настоящее время определено около 80 типов пневмококков. Патогенными для человека являются I, II и III типы. Пневмококки экзотоксина не образуют, их вирулентность связана с эндотоксином.

Резистентность

- Попадая во внешнюю среду с мокротой, пневмококки могут в течение 2 мес сохранять жизнеспособность, так как засохшая слизь защищает их от действия солнечных лучей. Однако нагревание до 55 °С и дезинфицирующие вещества убивают пневмококки в течение нескольких минут. При дифференциации пневмококков от зеленающих стрептококков используется высокая чувствительность пневмококков к желчи и оптохину.

Патогенность для животных

- К пневмококкам чрезвычайно чувствительны белые мыши. При введении патологического материала или культуры пневмококков уже через 6 ч в мазках-отпечатках из органов забитых мышей можно обнаружить пневмококки, окруженные капсулой. Естественная гибель мышей наступает в течение суток от септицемии.

Патогенез

- **Источником инфекции** является больной пневмонией.
- **Механизм передачи воздушно-капельный.** Однако следует помнить о возможности аутоинфекции.
- Заболевания носят спорадический характер, но при большой скученности людей могут быть и эпидемические вспышки. В осенне-зимний период заболеваемость повышается.

Патогенез и клиника

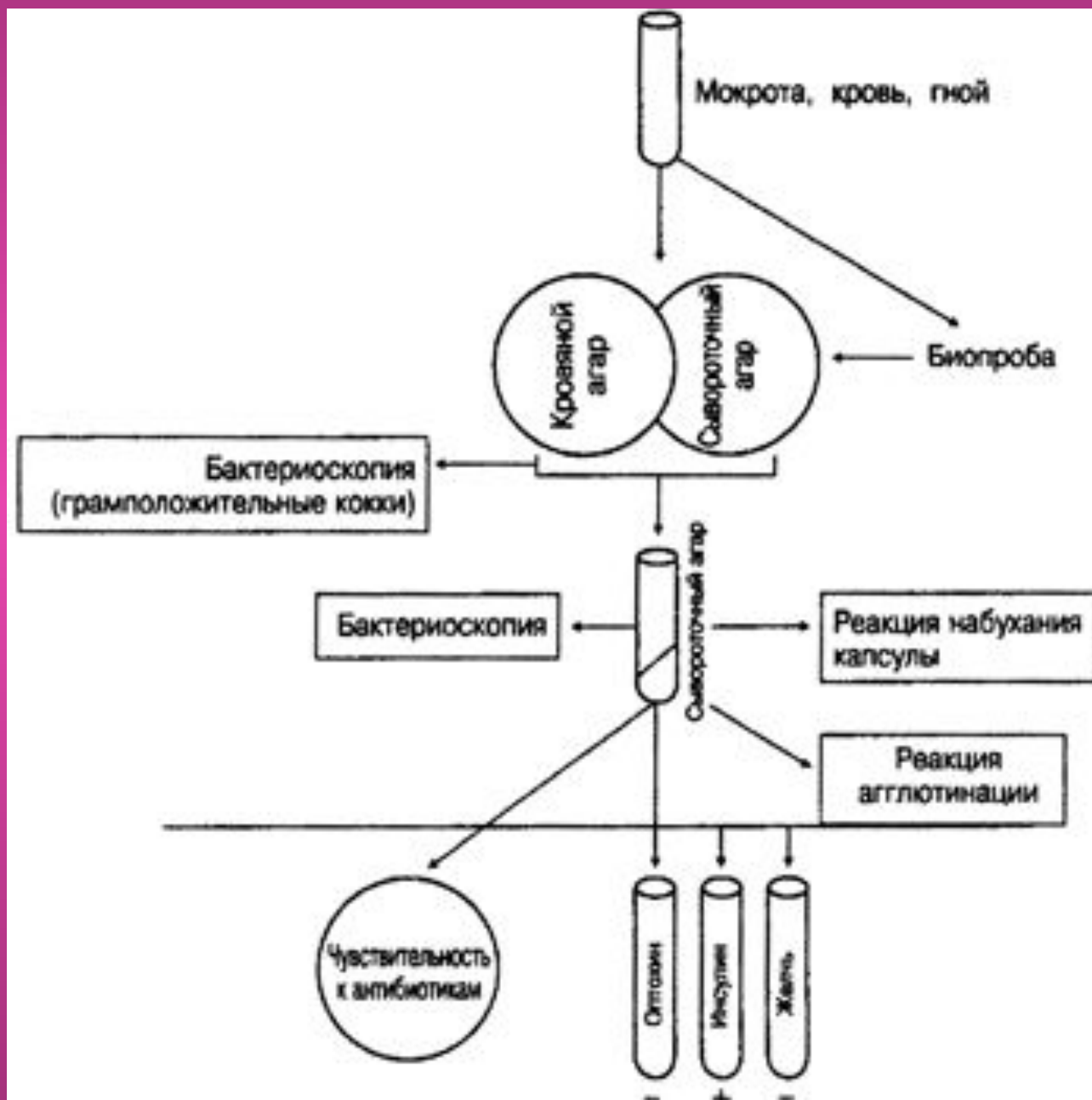
- Пневмококки, вызывающие воспаление легких, могут попадать в дыхательные пути из окружающей среды. Часто пневмония возникает как результат аутоинфекции при понижении сопротивляемости организма. В настоящее время только 20% всех случаев пневмоний этиологически связаны с пневмококком, чаще выявляются стафилококки, *Klebsiella pneumoniae*, кишечная палочка; возможны и смешанные инфекции. Пневмония начинается остро, с подъемом температуры, ознобом. Заболевание может сопровождаться септициемией, осложняться абсцессом легких.

Иммунитет

- Особенность течения пневмококковых пневмоний такова, что они не только не оставляют постинфекционного иммунитета, но вызывают сенсibiliзацию организма — повышенную чувствительность, что обуславливает повторные неоднократные заболевания.

Микробиологическая диагностика. *Бактериоскопический метод:* 1) окраска по Граму мазков из патологического материала; 2) реакция набухания капсулы с антикапсульными сыворотками: усиление преломления вокруг бактерий — положительный тест на *Streptococcus pneumoniae*. *Бактериологический метод:* выделение чистой культуры на специальных средах и идентификация по чувствительности к оптохину, по другим биохимическим и серологическим свойствам. *Биологический метод:* внутрибрюшинное заражение белых мышей материалом от больного с последующим выделением культуры и ее идентификацией.

Бактериологическое выделение пневмококков



Специфическое лечение и профилактика

- Для лечения пневмоний рекомендуются антибиотики широкого спектра действия, так как часто этиология их не определяется.
- Специфическая профилактика не проводится.

Негемолитические стрептококки.

Зеленящие стрептококки

- **Негемолитические стрептококки** представлены гетерогенной группой бактерий, дающих α -гемолиз (неполный). Они также лишены групповых Ag, но значительно отличаются от пневмококков. Поскольку большая их часть вызывает позеленение кровяных сред, они также известны как зеленящие стрептококки. Бактерии входят в состав микробных ценозов полости рта (составляют 30—60% всей микрофлоры) и кишечника человека.

Характеристика негемолитических стрептококков

Вид	Место обитания	Факторы вирулентности
<i>S. anginosus</i> *	Ротовая полость, кишечник, влагалище	Секреторные гидролазы Гликаны клеточной стенки
<i>S. bovis</i>	Кишечник	Секреторные гидролазы
<i>S. mitis</i>	Ротовая полость	Гликаны клеточной стенки
<i>S. sanguis</i>	Ротовая полость	Гликаны клеточной стенки
<i>S. mutans</i> **	Ротовая полость	Гликаны клеточной стенки
<i>S. salivarius</i>	Ротовая полость	Гликаны клеточной стенки
<i>S. vestibularis</i>	Ротовая полость	Гликаны клеточной стенки

- Примечание:** * - фенотипически гетерогенны, включают *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. milleri*, стрептококки групп М, G, F, образующие мелкие гемолитические колонии, ** - группа из *S. mutans*, *S. rattus*, *S. cricetus*, *S. sobrinus*, *S. fetus*, *S. macacae*, *S. downei*.

Негемолитические стрептококки

- **Негемолитические стрептококки** отличает низкая вирулентность; вызываемые ими системные поражения можно в определённой степени рассматривать как оппортунистические .
- Основную их часть составляют бактериальные эндокардиты, развивающиеся после проникновения **негемолитических стрептококков** в кровоток при травмировании слизистых оболочек (например, после чистки зубов, пережёвывании грубой пищи). Эндокардиты носят злокачественный характер и сопровождаются поражением сердечных клапанов. Способность вызывать эндокардиты обусловлена особенностями структуры гликанов (декстранов) клеточной стенки бактерий, облегчающих адгезию стрептококков к агрегатам тромбоцитов и фибрина на поврежденных клапанах. Для поражений характерны эмболии периферических сосудов: в ЦНС их отмечают в 30% случаев, в селезёнке — в 40% (данные аутопсий), в кожных покровах и глазах — в 20-40%.
- Вторая по значимости, но несравненно более частая, патология — **кариозное поражение зубов**, вызываемое **зеленящими стрептококками** биогруппы *mutans*. Микроорганизмы содержат поверхностный белок, связывающий гликопротеины слюны, и (совместно с другими бактериями) образуют бактериальные бляшки на поверхности зубов. Бактерии разлагают сахарозу, поступающую с пищей, до молочной кислоты, вызывающей деминерализацию зубной эмали.

Pronounced Dental Caries



Certain oral streptococci (*S. mutans*) are the main culprits in tooth decay.

Streptococcus group C, G

- Streptococcus group C, G колонизируют кожу, зев, мочеполовую систему, кишечник. У человека наиболее часто выделяют *S. equisimilis*, *S. dysgalactiae*, *S. zooepidermicus*, *S. equi* и недифференцированные виды, образующие крупные колонии. К этой группе относятся некоторые изоляты *S. anginosus*, не проявляющие микроаэрофильных или анаэробных свойств. Основные факторы патогенности: гиалуронидаза, фибринолизин, стрептокиназа, стрептолизин О, эритрогенные токсины. *S. defectives* и *S. adjacens*, требуют для роста внесения в среду витамина В6. Дифференцировку проводят на основании результатов реакций латекс-агглютинации, изучения биохимических особенностей.

Streptococcus group D

- Streptococcus group D с 1984 года выделены в род Enterococcus. Энтерококки обитают в кишечнике, органах мочевыводящей системе. Образуют овальные бактерии размером 0,6-2x0,6-2,5 мкм. В мазках из культур, выращенных на жидких средах, располагаются парами или короткими цепочками. Спор и капсул не имеют, некоторые виды ограниченно подвижны (имеют небольшие жгутики). Являются факультативными анаэробами с ферментативным метаболизмом. Расщепляют углеводы с образованием молочной кислоты без газа. Растут при температуре 10-45°C, температурный оптимум - 37°C.

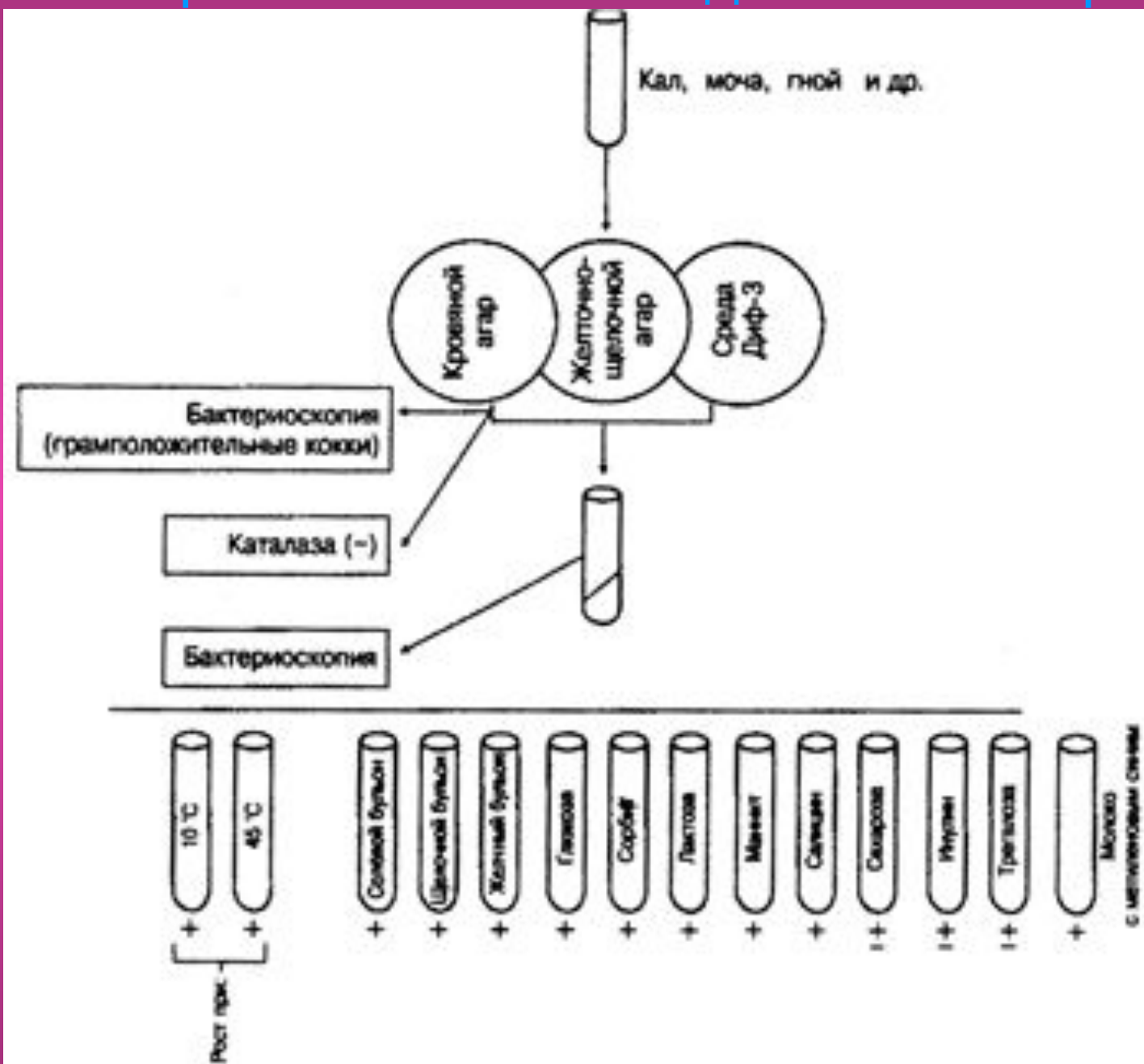
Характеристика энтерококков

Признак	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. durans</i>
Подвижность	+	-	+
Рост при температуре 45°C	-	+	+
Рост при температуре 50°C	+	-	-
Рост на средах, содержащих:			
6,5% NaCl	+	-	+
0,04% теллурита	-	+	+
молоко с 0,1% метиленовым синим	+	-	+
Образование жёлтого пигмента	+	+	+
Гемолиз	-	+	+
Гидролиз гиппурата	+	+	+
Образование кислоты из:			
рамнозы	+	-	+
сахарозы	-	+	+
арабинозы	-	+	+
глицерина	-	+	+
сорбита	-	+	+
маннита	+	-	+

Микробиологическая диагностика зеленящих стрептококков

- **Микробиологическая диагностика негемолитических стрептококков** аналогична мероприятиям, проводимым для выделения и идентификации прочих стрептококков. На наличие возбудителей указывает появление мелких (диаметром около 0,5 мм) колоний, окружённых зоной α-гемолиза. Дальнейшую дифференцировку обычно проводят по отсутствию способности расти в жидких средах, содержащих 6,5% NaCl, и гидролизовать эскулин в присутствии солей жёлчных кислот (могут быть положительны у 10% изолятов); также дифференцирующим признаком считают отсутствие чувствительности к оптохину (последний не ингибирует рост бактерий). Дополнительным признаком служит высокая чувствительность большинства изолятов к пенициллину.

Схема бактериологического выделения энтерококков



Лечение

- **Лечение инфекций вызванных зелеными стрептококками принципиально не отличается от проводимого при других стрептококковых инфекциях.**

Нейсерии

- Основными представителями этого рода являются возбудители менингококковой инфекции и гонореи. В этот род включены также непатогенные представители, встречающиеся в полости рта, носоглотки, верхних дыхательных путей. Как правило, это парнорасположенные кокки, но могут образовывать и скопления.
- Все нейсерии **грамотрицательные**. Спор не образуют, жгутиков не имеют. Аэробы, могут быть и факультативными анаэробами. В организме человека образуют капсулу, имеют пили или микроворсинки, способствующие адгезии патогенных бактерий к эпителию. Каждый вид этого рода избирательно ферментирует углеводы.

Neisseria meningitidis

- *Neisseria meningitidis* — возбудитель менингококковой инфекции. Впервые этот вид бактерий был открыт Вексельбаумом в 1887 г., хотя упоминания об эпидемиях менингита встречаются в трудах древнегреческих врачей.
- **Морфологические и культуральные свойства.** Менингококки — мелкие диплококки (0,7—0,8 мкм), в мазках напоминают кофейные зерна. Неподвижны, спор не образуют, грамотрицательны.

Культуральные свойства

- Менингококки исключительно требовательны к составу питательных сред, размножаются только в присутствии человеческого или животного белка или специального набора аминокислот.
- Менингококки хорошо растут на питательных средах с добавлением крови, молока или яичного желтка. В качестве источника углерода и азота менингококки используют аминокислоты — аспарагин, глутамин, глицин, поэтому их включают в среду культивирования. Элективная среда должна содержать ристомицин. Повышенная концентрация углерода стимулирует рост менингококков.

Neisseria meningitidis

- На основе группоспецифических полисахаридов подразделяются на 12 серологических групп: А, В, С, Х, У, Z, 29Е, 135W, Н, I, К, L. Серологические группы В и С неоднородны, насчитывают более 20 серотипов.
- Эпидемиологическая значимость менингококков различных серологических групп неодинакова: самые крупные эпидемии связаны с серогруппой А, в межэпидемический период подъемы заболеваемости обусловлены возбудителями групп В и С.

Резистентность

- Во внешней среде менингококк нестойк, быстро погибает при отклонении температуры от 37°C. При температуре 55°C менингококк погибает через 3—5 мин. Плохо переносит охлаждение. При низкой температуре теряет способность к образованию колоний. Бактерии также чувствительны к ультрафиолетовому облучению, к дезинфицирующим средствам. В 1 % растворе карболовой кислоты гибнет в течение 1 мин. Такое же действие оказывают 1 % раствор хлорамина, 70° спирт. Менингококки чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, эритромицину и др.

Патогенез поражений

- Основной **источник** менингококковой инфекции — больной человек или бактерионоситель.
- Возбудитель передается **воздушно-капельным путем**.
- **Входными воротами** бактерий является носоглотка, где возбудитель может длительно существовать, не вызывая заболевания (носительство). Менингококки встречаются на слизистых оболочках носоглотки у 5—10% здорового населения. Для менингококковой инфекции характерна цикличность заболеваемости. Отмечены подъемы заболеваемости каждые 10—12 лет. Наиболее восприимчивы к этой инфекции дети до трех лет, а возраст носителей менингококка превышает 20 лет.

Патогенез поражений

- Основным фактором патогенности является капсула, которая защищает менингококки от клеток фагоцитов. Со слизистой носоглотки возбудитель распространяется дальше по лимфатическим и кровеносным сосудам. Поэтому основной путь распространения менингококка по организму — **гематогенный**. Менингококковая бактериемия сопровождается массовой гибелью возбудителей и выделением эндотоксина (менингококкцемия). Как правило, менингит развивается на фоне вирусных инфекций (грипп, ОРВИ), а также при снижении защитных сил организма. По кровеносным сосудам возбудитель проникает в оболочки спинного и головного мозга и вызывает в них гнойное воспаление — менингит.

Клинические проявления

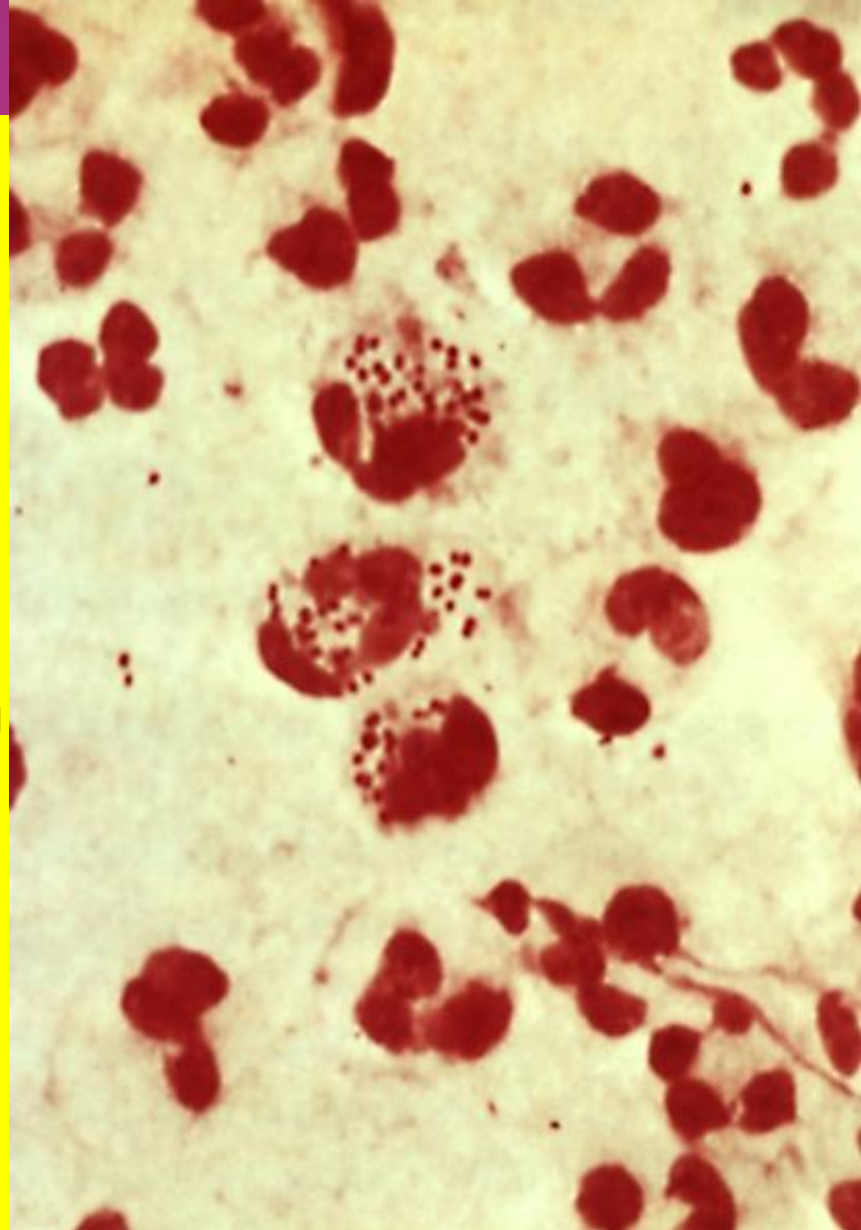
- **Инкубационный период** — 3-11, чаще 5-7 дней. Менингит начинается остро. Отмечаются высокая температура, рвота, судороги, очень сильная головная боль, при которой даже больно моргнуть или просто повернуть голову. Заболевание длится несколько недель. Иногда развивается менингококковый сепсис.
- После перенесенного заболевания у человека вырабатывается очень стойкий, длительный иммунитет.

Противоэпидемические мероприятия

- Необходима немедленная изоляция выявленного больного генерализованной формой менингококковой инфекции и бактериологически подтвержденным назофарингитом.
- При генерализованной форме диагноз подтверждается выделением возбудителя из ликвора, крови. Серологические методы (РТГА, ИФА) имеют вспомогательное значение и используются для определения серологической группы возбудителя. Медицинский персонал ЛПУ (кроме отделения менингитов), общавшийся с больным, обследуется бактериологически и при выявлении носительства менингококка подвергается санации антибиотиками (левомицетин или ампициллин). В межэпидемический период вакцинация медицинских работников не производится. Заключительная дезинфекция не проводится, достаточно проветривания палат (палатных секций), в которых находились больные менингококковой инфекцией.

Neisseria gonorrhoeae

- Гонококк был открыт в 1879 г. Нейссером.
- *Neisseria gonorrhoeae* — является возбудителем венерического заболевания — гонореи.
- **Морфологические и культуральные свойства.** Это парнорасположенные кокки, напоминают кофейное зерно, неподвижны, образуют капсулу. Для гонококков характерен полиморфизм: встречаются мелкие и крупные клетки, а также палочковидные формы. Хорошо красятся всеми анилиновыми красителями, грам-, но могут встречаться и грам+. Аэробы. Opt. pH 7,2— 7,4, требователен к питательным средам. Для культивирования применяют сывороточный, асцитический и кровяной агары. На кровяном агаре гемолиза не дают. Гонококки разлагают глюкозу с образованием кислоты и декстрозу.
- На плотных средах гонококки образуют мелкие колонии. На жидких средах растут диффузно с образованием пленки на поверхности.

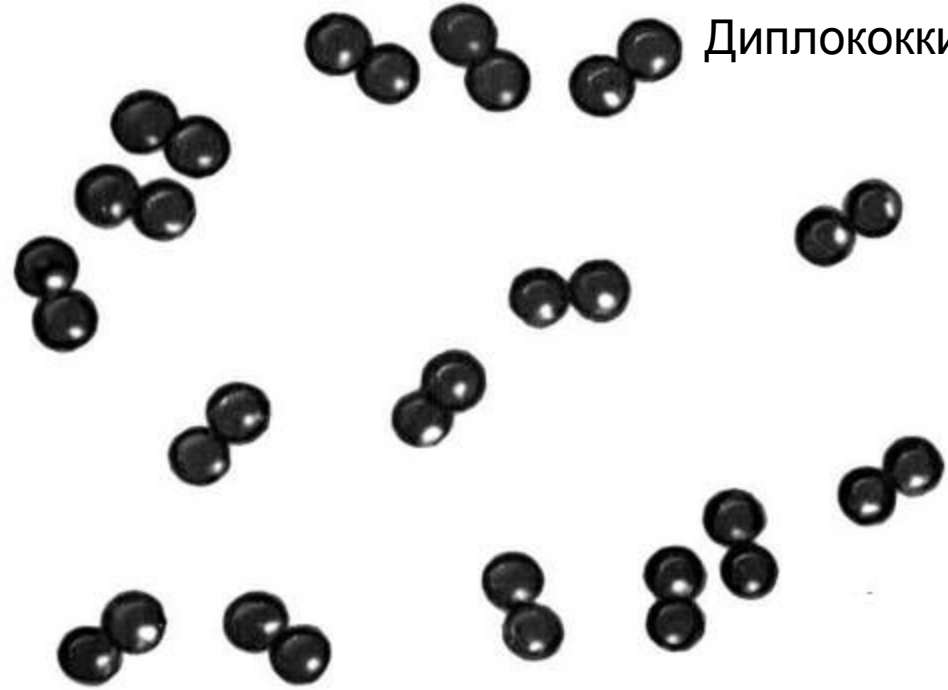


Микропрепарат отделяемого из уретры больного гонореей: внутриклеточные (в лейкоцитах) скопления гонококков.

Антигенная структура и токсинообразование

Диплококки

- В антигенном отношении гонококки неоднородны; различают несколько серологических вариантов, однако практического значения это деление не имеет. Гонококки содержат эндотоксин, который обуславливает общую интоксикацию.



Резистентность

- Гонококки малоустойчивы во внешней среде. При 40°С погибают через 3—6 часов, при 56°С — в течение 5 минут. Не переносят охлаждения. Поэтому посев следует проводить сразу после забора материала от больного. Высокочувствителен к пенициллину. В процессе лечения быстро приобретает устойчивость к антибиотикам различных групп.

Патогенез поражений

- Гонореей болеет только человек. Животные невосприимчивы к этой инфекции, в отличие от человека. Единственный источник инфекции — больной человек. Основной путь передачи — половой, возможно инфицирование плода при прохождении через родовые пути матери. Таким путем гонококки могут попасть в конъюнктивальный мешок глаза новорожденного и вызвать там воспаление (бленнорея). Возможно также заражение гонококком через кровь, взятой у инфицированных лиц на раннем этапе заболевания (что случается крайне редко).
- У человека гонококк колонизируется на эпителии мочеиспускательного канала, прямой кишки, конъюнктивы, шейки матки, маточной трубы и яичника. Гонококковая инфекция часто проявляется воспалением тазовых органов и бесплодием у женщин.

Патогенез поражений

- Гонококк попадает на слизистые мочеполовых путей, там усиленно размножается и проникает в подслизистую соединительную ткань. Хотя надо отметить, что попадание гонококков в организм не всегда приводит к развитию заболевания. В этом случае большое значение имеет вирулентность возбудителя, инфекционная доза, место проникновения и состояние иммунного статуса организма. Гонококки фагоцитируются лейкоцитами, размножаются в них и не перевариваются (незавершенный фагоцитоз).

Клинические проявления

- **Инкубационный период** гонореи — 2—3 дня. Гонорея проявляется болями при мочеиспускании, выделением гноя из уретры. Чаще всего у женщин заболевание протекает бессимптомно, что делает женщин основными носителями инфекции. У мужчин бессимптомное течение гонореи практически не наблюдается.
- При бленнорее новорожденных возникает гнойное воспаление глаз.
- После перенесенного заболевания у человека остается **непродолжительный, кратковременный иммунитет.**



Острый гонорейный уретрит: гиперемия и отек слизистой оболочки в области наружного отверстия мочеиспускательного канала, гнойное отделяемое из уретры.

Специфическое лечение и профилактика

- Острая гонорея поддается лечению препаратами пенициллина, стрептомицина, тетрациклинами и сульфаниламидами, раннее применение которых обеспечивает излечение. Хронические формы гонореи и различные осложнения (гонорейные артриты, аднекситы, бартолиниты и др.) плохо поддаются лечению.
- С целью специфической терапии при хронической форме используется убитая гонококковая вакцина, состоящая из взвеси не менее 12 свежесодержанных штаммов убитых нагреванием. Вакциноterapia усиливает иммунологическую перестройку организма, активируются фагоцитарные свойства лейкоцитов.
- Специфическая профилактика не проводится.

Список литературы

1. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. Санкт-Петербург. 2008.
2. Иммунобиологические препараты для профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний. / под редакцией Е.П. Красноженова, Т. Л. Мирютовой. Томск. 2007.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. / под ред. акад. РАМН А.А. Воробьева. МИА. Москва, 2004.
4. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии (частный курс) / под ред. Федорова Ю.В. Томск. 1993.

**Спасибо за
внимание!**