

В.В. Зверева, М.Н. Бойченко

Основы микробиологии и имmunологии

Год издания 2014

Библиография Основы микробиологии и иммунологии [Электронный ресурс] / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970429334.html>

Авторы Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2014

Прототип Электронное издание на основе: Основы микробиологии и иммунологии : учебник / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 368 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-2933-4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

♦ - торговое наименование лекарственного средства

АГ - антиген

АД-М - адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов

АДС - адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин

АДС-М - адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов

АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

АТ - антитело

АТФ - аденоинтрифосфорная кислота

АПК - антигенпрезентирующие клетки

Ац - аденилатцилаза

БЦЖ - противотуберкулезная вакцина (сокр. от названия вакцинного штамма *Bacillus Calmet-Guerin*)

ВБИ - внутрибольничная инфекция

ВГА - вирус гепатита А

ВГВ - вирус гепатита В

ВГС - вирус гепатита С

ВГД - вирус гепатита D

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПГЧ - вирус парагриппа человека

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВЭБ - вирус Эпстайна-Барр

СРБ - С-реактивный белок

ГЛКК - геморрагическая лихорадка Крым-Конго

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ - гиперчувствительность немедленного типа

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБП - иммунобиологические препараты

иРНК - информационная рибонуклеиновая кислота

ИСМП - инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи

ИФА - иммуноферментный анализ

КПЛ - клещевая пятнистая лихорадка

КЭ - клещевой энцефалит

ЛОС - липоолигосахарид

ЛПС - липополисахарид
ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение
М-белок - матриксный белок
МИК - минимальная ингибирующая концентрация
МСБ - маннозосвязывающий белок
ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
ПАВ - поверхностно-активные вещества
ПИ - пищевые интоксикации
ПКПЭ - прогрессирующий краснушный панэнцефалит
ПСПЭ - подострый склерозирующий панэнцефалит
ПТИ - пищевые токсикоинфекции
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РА - реакция агглютинации
РБН - реакция биологической нейтрализации
РГА - реакция гемагглютинации
РИ - радиоиммунный анализ
РИФ - реакция иммунофлюоресценции
РН - реакция нейтрализации
РНГА - реакция непрямой гемагглютинации
РНИФ - реакция непрямой иммунофлюоресценции
РНК - рибонуклеиновая кислота
рРНК - рибосомная рибонуклеиновая кислота
РНП - рибонуклеопротеин
РОНГА - реакция обратной непрямой гемагглютинации
РПГА - реакция пассивной гемагглютинации
РСК - реакция связывания комплемента
РТГА - реакция торможения гемагглютинации
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
СТ - сыпной тиф
ТОРС - тяжелый острый респираторный синдром
тРНК - транспортная рибонуклеиновая кислота
УФ-облучение - ультрафиолетовое облучение
ЦНС - центральная нервная система
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦПД - цитопатогенное действие
ЦПМ - цитоплазматическая мембрана
DCL (Dosis Certa Letalis) - смертельная доза, вызывающая 100% гибель инфицированных животных

DLM (Dosis Letalis Minima) - наименьшее количество бактериальных клеток, способное вызвать гибель 95% животных восприимчивого вида определенных массы тела, пола, возраста при определенном способе заражения и в течение заданного времени

Ig - иммуноглобулин

HA - гемагглютинин

HLA (Human Leukocyte Antigene) - антигены гистосовместимости (антигены лейкоцитов человека)

LD (Dosis Letalis) - летальная доза

LD₅₀ - количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте

NA - нейраминидаза

PrP (Prion Protein) - прионный белок

PrPc (cellular Prion Protein) - клеточная, нормальная изоформа прионного белка

PrPsc (scrapie Prion Protein) - патологический прионный белок

Издание подготовили сотрудники кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» под редакцией академика РАМН В.В. Зверева и профессора М.Н. Бойченко

Материал учебника включает 15 глав. В конце каждой главы имеются вопросы и задания для самоподготовки. Теоретический материал проиллюстрирован рисунками и таблицами. Особое внимание удалено вопросам забора, условиям доставки в лабораторию исследуемого материала, способам утилизации биологический отходов, мерам по предотвращению распространения внутрибольничных инфекций. Приведены нормативные документы, которых следует придерживаться при осуществлении этих мероприятий. Главы с 1-й по 8-ю включительно посвящены вопросам общей микробиологии. Главы с 9-й по 15-ю - вопросам частной микробиологии. Материал распределен по главам по этиологическому принципу, а внутри главы изложен по эпидемическому принципу на основе общности механизма передачи.

Учебник «Основы микробиологии и иммунологии» написан в соответствии с примерной программой, разработанной на основе ФГОС по специальностям среднего профессионального образования: 060101 «Лечебное дело»; 060102 «Акушерское дело»; 060501 «Сестринское дело», ГАОУ СПО «Казанский медицинский колледж».

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В МИКРОБИОЛОГИЮ И ИММУНОЛОГИЮ.....	9
ГЛАВА 2. МОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРОБОВ	11
2.1. СИСТЕМАТИКА И НОМЕНКЛАТУРА МИКРОБОВ	11
2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ БАКТЕРИЙ	11
2.3. СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИБОВ	18
2.5. СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ	22
ГЛАВА 3. ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ	24
3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ПО СТЕПЕНИ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ	24
3.2. СТРУКТУРА И ОСНАЩЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ	24
3.3. ПРАВИЛА РАБОТЫ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ	25
3.4. УДАЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ОТХОДОВ	26
ГЛАВА 4. ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ	27
4.1. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ БАКТЕРИЙ	27
4.2. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ БАКТЕРИЙ	33
4.3. СТРОЕНИЕ И РЕПЛИКАЦИЯ ГЕНОМА БАКТЕРИЙ	36
4.4. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ГРИБОВ И ПРОСТЕЙШИХ	38
4.5. ФИЗИОЛОГИЯ ВИРУСОВ И ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ	38
4.6. БАКТЕРИОФАГИ (ВИРУСЫ БАКТЕРИЙ).....	41
ГЛАВА 5. ЭКОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ - МИКРОЭКОЛОГИЯ.....	44
5.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ	44
5.2. МИКРОФЛORA ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА	46
5.4. ПОНЯТИЕ О СТЕРИЛИЗАЦИИ И ДЕЗИНФЕКЦИИ	51
5.5. ПОНЯТИЕ ОБ АСЕПТИКЕ И АНТИСЕПТИКЕ. МЕТОДЫ АСЕПТИКИ И АНТИСЕПТИКИ.....	53
ГЛАВА 6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	54
6.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА И МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ.....	55
6.2. МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	57
6.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	57
6.4. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	58
6.5. ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	58
6.6. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	58
6.7. ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	59

ГЛАВА 7. ИНФЕКЦИЯ	60
7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА	60
7.2. ДВИЖУЩИЕ СИЛЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА	62
7.3. ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ	67
ГЛАВА 8. ИММУНИТЕТ	69
8.1. ПОНЯТИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ	69
8.2. СИСТЕМА ВРОЖДЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ	71
8.3. ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА	74
8.4. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ	82
8.5. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ВИРУСНЫХ, ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЯХ	89
8.6. ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	90
8.7. ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ	93
8.8. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	95
ГЛАВА 9. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	99
9.1. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	99
9.2. СБОР, ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	103
9.3. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	104
ГЛАВА 10. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	106
10.1. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	106
10.2. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	107
10.3. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ	117
10.4. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С КРОВЯНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ	132
10.5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С КОНТАКТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ	143
10.6. УСЛОВНО ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	156
ГЛАВА 11. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	164
11.1. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	164
11.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	164
11.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	169
11.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С КРОВЯНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ	184
11.5. ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ С КОНТАКТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ	194
11.6. ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ	201
ГЛАВА 12. ПАРАЗИТОЛОГИЯ	206
12.1. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ	206
12.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	206

12.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ КРОВЯНЫХ ИНВАЗИЙ.....	212
12.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ.....	216
ГЛАВА 13. МИКОЛОГИЯ	218
13.1. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ.....	218
13.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ - МИКОТОКСИКОЗОВ	219
13.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ	220
13.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ	221
13.5. ДРОЖЖИ И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ	224
ГЛАВА 14. ЧАСТНАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ	227
14.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕЛЬМИНТОВ	227
14.2. ИСТОЧНИКИ ИНВАЗИИ, ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ЗАРАЖЕНИЯ ГЕЛЬМИНТАМИ.....	227
14.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕЛЬМИНТОВ. ХАРАКТЕРИСТИКА ИХ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ	228
14.4. ЗАБОР И ТРАНСПОРТ МАТЕРИАЛА ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	230
14.5. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ.....	230
14.6. ПРОФИЛАКТИКА ГЕЛЬМИНТОЗОВ	232
ГЛАВА 15. ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ	232
15.1. ПОНЯТИЕ О ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	232
15.2. ЭТИОЛОГИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	233
15.3. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ..	234
15.3. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ..	235
15.4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ..	236
15.5. ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	237
ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	242
УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	242

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В МИКРОБИОЛОГИЮ И ИММУНОЛОГИЮ

Микробиология (от греч. *micros* - «мелкий», *bios* - «жизнь», *logos* - «учение») - наука, изучающая морфологию, физиологию, генетику, экологию и роль в патологии человека мельчайших форм жизни, называемых *микробами*. Микроны, имеющие клеточное строение (бактерии, грибы и простейшие), логично называть *микроорганизмами* в отличие от микробов, не имеющих клеточного строения, - *вирусов*. Крайней мерой примитивного возбудителя являются патологические *прионы* - инфекционные белковые частицы, возбудители конформационных болезней, возникающих в результате изменения структуры и конформации нормального белка человека.

Можно выделить пять этапов в развитии микробиологии: эвристический, морфологический, физиологический, иммунологический и молекулярно-генетический.

Эвристический этап (эврика - неожиданная находка) основан на предположениях о невидимых живых существах, вызывающих болезни. Еще в III-IV вв. до н. э. основоположник медицины Гиппократ считал, что болезни человека вызываются миазмами - невидимыми частицами, выделяемыми в болотистых и других участках. В «Каноне медицины» Авиценна (918-1037) писал, что причиной чумы, оспы и других болезней являются невидимые глазом мельчайшие живые существа, передаваемые через воду и воздух.

Первые описания микробов дал голландец Антоний ван Левенгук (1632-1723), который изготовил микроскоп, увеличивающий предметы в 150-300 раз. Рассматривая с его помощью зубной налет, слону, сперму, пищевые продукты и различные предметы, А. Левенгук выявил в них различные по форме и размерам живые микроскопические существа (*анималькульсы* - «зверьки»). Это было началом морфологического этапа микробиологии, развитие которого продолжается и в настоящее время (открытие ранее неизвестных возбудителей инфекций). Выдающимся открытием нового царства микроорганизмов - *вирусов* - было обнаружение Д.И. Ивановским в 1892 г. вириса табачной мозаики. Д.И. Ивановский (1864-1920) является основоположником *вирусологии*, которая изучает вирусы - мельчайшие микробы, не имеющие клеточного строения, обитающие только внутри клеток животных, растений и бактерий.

Открытия простейших в конце XIX в. (амеб, лейшманий, плазмодий малярии и др.) послужили основой для создания *протозоологии* - науки, изучающей простейшие и вызываемые ими болезни. Основоположниками протозоологии были русские исследователи Ф. А. Леш (открыл возбудителя амебиаза), П. Ф. Боровский (открыл возбудителя кожного лейшманиоза) и французский врач Лаверан (открыл возбудителя малярии - *P. malariae*).

Следующий этап развития микробиологии, связанный с изучением биологических свойств микроорганизмов (обмена веществ, дыхания, роста и размножения, культивирования на питательных средах и т. д.), разработкой их номенклатуры и классификации, можно назвать физиологическим. В этот период ведущее значение имели открытия гениального французского ученого Луи Пастера (1822-1895). Он обосновал этиологическую роль микроорганизмов в возникновении болезней, опроверг положение о самозарождении бактерий, открыл ферментативную природу брожения, разработал принципы дезинфекции, стерилизации, асептики, вакцинации и создания вакцин. Немецкий бактериолог Р. Кох разработал методы культивирования и выделения чистых культур микроорганизмов, а также методы их окрашивания. Он открыл ряд возбудителей и окончательно доказал знаменитую *триаду Генле-Коха*, утверждающую, что доказательством роли микроорганизма в конкретном заболевании являются:

- обнаружение данного микроорганизма в каждом случае данного заболевания и отсутствие его при другом заболевании;

- выделение этого микроорганизма в чистой культуре;
- развитие аналогичного заболевания при заражении выделенным микроорганизмом восприимчивого животного.

Иммунологический этап в развитии микробиологии связан с получением первых вакцин: противооспенной (Дженнер Э.), сибирякской и против бешенства (Пастер Л.). И.И. Мечников (1845-1916) разработал *фагоцитарную теорию иммунитета*, заложив тем самым основы клеточного иммунитета. Наоборот, П. Эрлих (1854-1915) создал *гуморальную теорию иммунитета*, утверждающую, что защита организма от микроорганизмов происходит с помощью антител. За данные открытия этим выдающимся ученым была присуждена Нобелевская премия. Всего за открытия в области иммунологии и смежных дисциплин было присуждено свыше 20 Нобелевских премий. В результате иммунология и аллергология получили бурное развитие.

Оказалось, что помочь иммунитету в борьбе с возбудителями инфекции могут оказать *химические антибактериальные препараты* в плане химиотерапии и химиопрофилактики инфекций. Основоположником этого направления был П. Эрлих. Он впервые создал сальварсан (препарат 606), убивающий возбудителя сифилиса без относительного вреда для макроорганизма. Еще большие успехи были достигнуты после создания антибиотиков, когда английский бактериолог А. Флеминг в 1928 г. открыл пенициллин.

С 40-50-х гг. XX в. наступил молекулярно-генетический этап развития микробиологии и иммунологии, который основан на открытиях в области молекулярной биологии. Были расшифрованы и синтезированы отдельные гены, созданы рекомбинантные ДНК, получены генно-инженерным способом биологически активные соединения, используемые в медицине и народном хозяйстве.

Неоценимый вклад в развитие отечественной микробиологии и иммунологии внесли отечественные ученые: Г.Н. Габричевский, Д.К. Заболотный, С.Н. Виноградский, В.Л. Омелянский, Л.А. Таракевич, Е.И. Романовский, П.В. Циклинская, З.В. Ермольева, Л.А. Зильбер, М.П. Чумаков, В.Д. Тимаков, В.М. Жданов, А.А. Смородинцев, А.А. Воробьев и многие другие.

Таким образом, в рамках медицинской микробиологии и иммунологии продолжают развиваться представления и учения о старых и новых, ранее неизвестных возбудителях инфекций, механизмах проявлений иммунитета, методах диагностики, лечения и профилактики патологических состояний, вызываемых микроорганизмами. Оказалось, что многие, казалось бы, неинфекционные болезни (атеросклероз, аутоиммунные и аллергические болезни) обусловлены различными микроорганизмами. Все это обосновывает микробиологию и иммунологию как *предмет клинического преподавания*, необходимый для освоения клинических дисциплин различного профиля.

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите ученого, с именем которого связано развитие физиологического периода развития микробиологии.
2. Назовите российского ученого, внесшего вклад в развитие иммунологического периода развития микробиологии.
3. С именем какого ученого связано открытие вирусов?

ГЛАВА 2. МОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРОБОВ

2.1. СИСТЕМАТИКА И НОМЕНКЛАТУРА МИКРОБОВ

Микроны представлены *доклеточными* (вирусами царство *Virae*) и *клеточными* (бактериями, архебактериями, грибами и простейшими) формами жизни. Клеточные формы жизни представлены *прокариотами* (бактериями), которые не имеют оформленного ядра и организованных органелл, и *эукариотами* (грибами и простейшими), клетки которых имеют ядро с ядерной оболочкой и ядрышком, а цитоплазма состоит из высокоорганизованных органелл (митохондрии, аппарат Гольджи и др.). Клеточные формы называют микроорганизмами.

Различают следующие таксономические категории микроорганизмов: *домен*, *царство*, *отдел*, *класс*, *порядок*, *семейство*, *род*, *вид*, *подвид* и др. Царства микроорганизмов объединены в три домена (или империи) - *Bacteria*, *Archaea* и *Eukarya*:

- домен *Bacteria* включает прокариоты, являющиеся настоящими бактериями (эубактериями);
- домен *Archaea* включает прокариоты, являющиеся археями, или архебактериями;
- домен *Eukarya* включает царства *Protozoa* (простейших), *Eumycota* (настоящих грибов) и *Chromista* (хромовиков) - новое царство, образованное в результате реклассификации некоторых простейших и грибов из более раннего устаревшего таксона - царства грибов (*Fungi*, *Mycota*).

Одна из основных таксономических категорий - *вид* (*species*), т.е. совокупность особей, объединенных по близким свойствам, но отличающихся от других представителей рода.

Совокупность однородных микроорганизмов, выделенных на питательной среде, характеризуемых сходными морфологическими, тинкториальными (отношением к красителям) и другими свойствами, называется *чистой культурой*. Чистая культура микроорганизмов, выделенных из определенного источника и отличающихся от других представителей вида, называется *штаммом*. Близким к понятию штамма является понятие *клона*.

Для обозначения некоторых совокупностей микроорганизмов, отличающихся по тем или иным свойствам, употребляется суффикс *-var-* (разновидность) вместо ранее применяемого *-type-*. Именно поэтому микроорганизмы в зависимости от характера различий обозначают как *морфовары* (отличие по морфологии), *резистентовары* (отличие по устойчивости, например, к антибиотикам), *серовары* (отличие по антигенам), *фаговары* (отличие по чувствительности к бактериофагам), *биовары* (отличие по биологическим свойствам) и т. д.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ БАКТЕРИЙ

Бактерии относятся к *прокариотам*, т.е. доядерным организмам, поскольку у них имеется примитивное ядро без оболочки, ядрышка, гистонов, а в цитоплазме отсутствуют высокоорганизованные органеллы (митохондрии, аппарат Гольджи, лизосомы и др.).

Название вида бактерий соответствует бинарной номенклатуре, т.е. состоит из двух слов. Например, возбудитель сифилиса пишется как *Treponema pallidum*. Первое слово - название рода и пишется с прописной буквы, второе слово обозначает вид и пишется со

строчной буквы. При повторном упоминании вида родовое название сокращается до начальной буквы, например: *T. pallidum*.

Согласно «Руководству» Берджи последних изданий (2001-2010), бактерии делят на два домена: *Bacteria* и *Archaea* (табл. 2.1).

Подразделение бактерий (в домене *Bacteria*) по особенностям строения клеточной стенки связано с вариабельностью их окраски в тот или иной цвет по методу Грама. По этому методу, предложенному в 1884 г. датским ученым Х. Грамом, бактерии делятся на грамположительные, окрашиваемые в сине-фиолетовый цвет, и грамотрицательные, красящиеся в красный цвет.

Таблица 2.1. Характеристика доменов *Bacteria* и *Archaea*

Домен <i>Bacteria</i> (эубактерии)	Домен <i>Archaea</i> (археи, или архебактерии)
<p>В домене <i>Bacteria</i> выделяют следующие бактерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - с тонкой клеточной стенкой, (грамотрицательные); - с толстой клеточной стенкой, (грамположительные); - без клеточной стенки (класс <i>Mollicutes</i> - микоплазмы) 	<p>Археи - одна из древних форм жизни, на что указывает приставка архе-.</p> <p>Они могут расти при высокой температуре, повышенной концентрации соли, высоком давлении. Часть из них - метаногены, облигатные анаэробы; не содержат пептидогликанов в клеточной стенке. Имеют особые рибосомы и рибосомные РНК (рРНК). Среди них нет возбудителей инфекций</p>

Грамотрицательные бактерии имеют тонкую клеточную стенку (рис. 2.1).

К ним относятся *сферические* (кокки: гонококки, менингококки, вейлонеллы), *извитые* (спирохеты и спироиллы), а также *палочковидные* и *наиболее мелкие бактерии* (риккетсии и хламидии - облигатные внутриклеточные паразиты).

Грамположительные бактерии имеют толстую клеточную стенку. К ним относятся *сферические* (кокки: стафилококки, стрептококки, пневмококки), *палочковидные* и *ветвящиеся нитевидные* формы (актиномицеты).

2.2.1. ФОРМЫ БАКТЕРИЙ

Бактерии имеют форму кокков, палочек, спиралей и другие формы (см. рис. 2.1).

Кокки - шаровидные бактерии размером 0,5-1,0 мкм; по их взаимному расположению различают микрококки, диплококки, стрептококки, тетракокки, сарцины и стафилококки.

- Микрококки (от греч. *micros* - «малый») - отдельно расположенные клетки.

- Диплококки (от греч. *diploos* - «двойной») расположены парами (пневмококк, гонококк, менингококк), так как клетки после деления не расходятся. *Пневмококк* (возбудитель пневмонии) имеет с противоположных сторон ланцетовидную форму, а *гонококк* (возбудитель гонореи) и *менингококк* (возбудитель

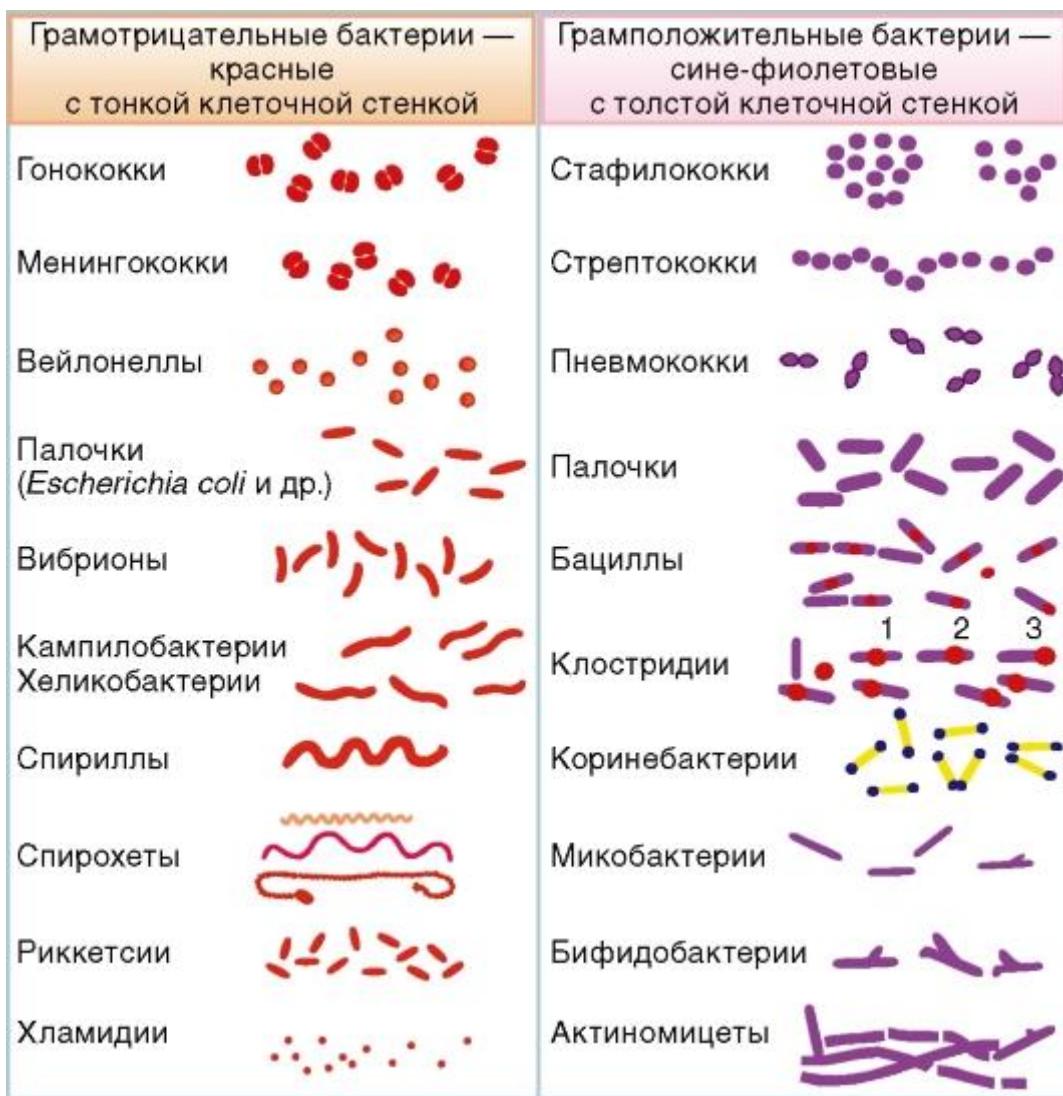


Рис. 2.1. Морфологические и тинкториальные свойства бактерий. Некоторые бактерии образуют споры, расположенные центрально (1), субтерминально (2) или терминально (3)

эпидемического менингита) имеют форму кофейных зерен, обращенных вогнутой поверхностью друг к другу (см. рис. 2.1).

- Стрептококки (от греч. *streptos* - «цепочка») - клетки округлой формы, составляющие цепочку вследствие деления клеток в одной плоскости.

- Сарцины (от лат. *sarcina* - «связка, тюк») расположены в виде пакетов из 8 кокков и более, так как они образуются при делении клетки в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.

- Стафилококки (от греч. *staphyle* - «виноградная гроздь») - кокки, расположенные в виде грозди винограда в результате деления в разных плоскостях.

Палочковидные бактерии различаются по размерам, форме концов клетки и взаимному расположению клеток.

Длина клеток варьирует от 1 до 10 мкм, толщина - от 0,5 до 2 мкм. Концы палочек могут быть как бы обрезанными (сибириязвенная бацилла), закругленными (кишечная палочка), заостренными (фузобактерии) или в виде утолщения. В последнем случае палочка похожа на булаву (коринебактерии дифтерии).

Слегка изогнутые палочки называются *вибрионами* (холерный вибрион). Большинство палочковидных бактерий расположены беспорядочно. Если после деления клетки остаются связанными общими фрагментами клеточной стенки и не расходятся, то они располагаются

под углом друг к другу (коринебактерии дифтерии) или образуют цепочку (сибиреязвенная бацилла).

Извитые формы - спиралевидные бактерии, к которым относятся кампилобактерии, хеликобактерии, спириллы и спирохеты.

Спириллы имеют вид штопорообразно извившихся клеток.

Спирохеты - тонкие, длинные, извивые (спиралевидной формы) бактерии, отличающиеся от спирилл подвижностью, обусловленной сгибательными изменениями клеток. Они имеют тонкую *наружную мемрану* клеточной стенки, окружающую протоплазматический цилиндр с цитоплазматической мембраной, *и перiplазматические фибриллы* (жгутики). Фибриллы участвуют в передвижении спирохет, придавая клеткам вращательное, сгибательное и поступательное движение.

Спирохеты представлены тремя родами, патогенными для человека: *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*.

- Трепонемы (род *Treponema*) имеют вид тонких, штопорообразно закрученных нитей с 8-12 равномерными мелкими завитками, например, *T. pallidum* - возбудитель сифилиса.

- Боррелии (род *Borrelia*) имеют по 3-8 крупных завитков. К ним относятся возбудитель возвратного тифа (*B. recurrentis*) и возбудители болезни Лайма (*B. burgdorferi* и др.).

Хламидии - облигатные внутриклеточные кокковидные грамотрицательные бактерии, размножающиеся только в живых клетках.

Вне клеток хламидии имеют сферическую форму (0,3 мкм), метаболически неактивны и называются *элементарными тельцами*. Элементарные тельца, попав в клетку, увеличиваются и превращаются в *делящиеся ретикулярные тельца*, образуя скопления (включения) в вакуолях. Из ретикулярных телец образуются элементарные тельца, которые выходят из клеток и вступают в новый цикл, инфицируя другие клетки. У человека хламидии вызывают поражения глаз (трахому, конъюнктивит), урогенитальной системы, легких и др.

Микоплазмы - мелкие бактерии (0,3-0,8 мкм), не имеющие клеточной стенки; окружены только цитоплазматической мембраной, содержащей стеролы.

Вследствие отсутствия клеточной стенки микоплазмы осмотически чувствительны. Имеют кокковидную, нитевидную или колбовидную формы. Микоплазмы вызывают у человека атипичную пневмонию (*Mycoplasma pneumoniae*) и поражение мочеполовой системы (*M. hominis* и др.).

2.2.2. СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Бактерии измеряют в микрометрах (мкм), а их структурные компоненты - в нанометрах (нм); один микрометр равен 1000 нм. Вследствие малых размеров структуру бактерий изучают с помощью электронной микроскопии целых клеток и их ультратонких срезов.

Бактериальную клетку окружают клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана, под которой находятся цитоплазма с включениями и примитивное ядро, называемое *нуклеоидом*. Имеются также дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, слизь, жгутики, пили (рис. 2.2). Некоторые бактерии в неблагоприятных условиях образуют *споры*.

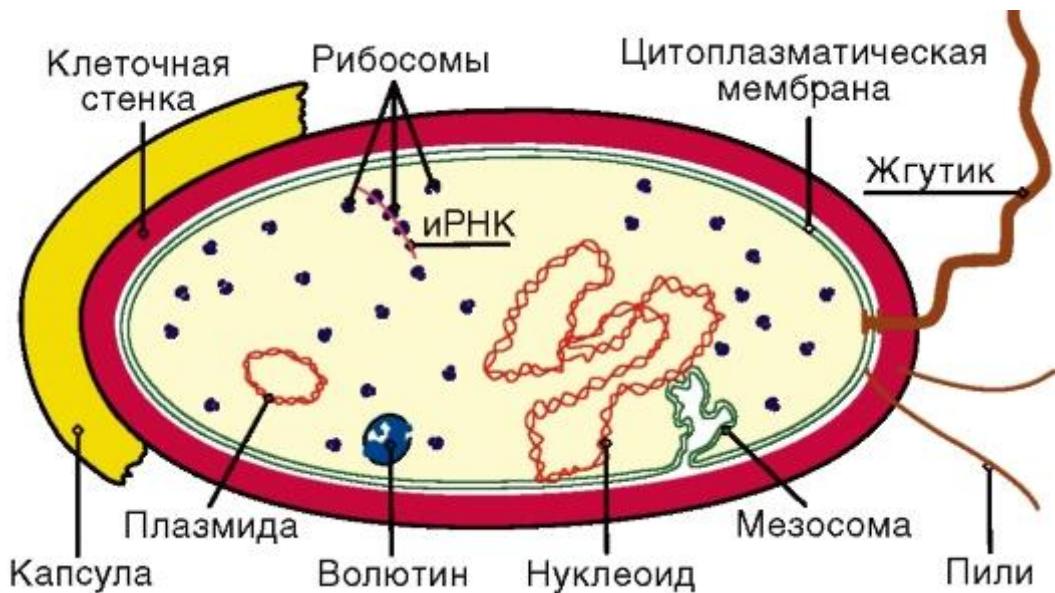


Рис. 2.2. Строение бактериальной клетки

Клеточная стенка - прочная, упругая структура, придающая бактерии определенную форму и вместе с цитоплазматической мембраной (ЦПМ) сдерживающая высокое осмотическое давление в бактериальной клетке.

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит *наружная мембрана*, связанная посредством липопротеина с подлежащим слоем пептидогликана (см. рис. 2.3). Наружная мембрана при электронной микроскопии ультратонких срезов бактерий имеет вид волнообразной трехслойной структуры, сходной с внутренней мембраной, которую называют *цитоплазматической*. Основной компонент этих мембран - двойной слой липидов.

Наружная мембрана - мозаичная структура, представленная липополисахаридами, фосфолипидами и белками. Внутренний слой ее содержит фосфолипиды, а в наружном слое расположен *липополисахарид* (ЛПС). ЛПС наружной мембраны состоит из трех фрагментов:

- липида А - консервативной структуры, практически одинаковой у грамотрицательных бактерий;

- ядра, или *стержневой, коровой части* (от лат. *core* - «ядро»), относительно консервативного олигосахарида;

- О-специфической цепи полисахарида, образованной повторяющимися идентичными олигосахаридными последовательностями.

ЛПС зажорен в наружной мембране липидом А, обуславливающим токсичность ЛПС и отождествляемым поэтому с эндотоксином. Разрушение бактерий антибиотиками приводит к высвобождению большого количества эндотоксина, что может вызвать у больного эндотоксический шок. От липида А отходит *ядро*, или стержневая часть, ЛПС. О-специфическая цепь, отходящая от стержневой части молекулы ЛПС, обуславливает серогруппу, серовар (разновидность бактерий, выявляемую с помощью иммунной сыворотки) определенного штамма бактерий. Таким образом, с понятием ЛПС связаны представления об О-антителе, по которому можно дифференцировать бактерии. Бактерии с полноценным ЛПС образуют гладкие, с блестящей поверхностью колонии, получившие название *S-форм* (от англ. *smooth* - «гладкий»). Генетические изменения могут привести к дефектам, укорочению ЛПС бактерий и появлению в результате этого шероховатых колоний *R-форм* (от англ. *rough* - «шероховатый»).

Белки наружной мембранны, называемые *поринами*, окаймляют гидрофильные поры, через которые проходят вода и мелкие гидрофильные молекулы.

Между наружной мембраной и ЦПМ находится *периплазматическое пространство*, или *периплазма*, содержащая ферменты и компоненты транспортных систем.

При нарушении синтеза клеточной стенки бактерий под влиянием лизоцима, пенициллина, защитных факторов организма и других соединений образуются клетки с измененной (часто шаровидной) формой: *протопласты* - бактерии, полностью лишенные клеточной стенки; *сферопласты* - бактерии с частично сохранившейся клеточной стенкой. Такие формы, утратившие способность к синтезу пептидогликана под влиянием антибиотиков или других факторов и способные размножаться, называются *L-формами* (от названия института им. Д. Листера, где они впервые были изучены). L-формы могут возникать и в результате мутаций. L-формы - осмотически чувствительные шаровидные или колбовидные клетки различной величины, в том числе и проходящие через бактериальные фильтры. Некоторые L-формы (нестабильные) при удалении фактора, приведшего к изменениям бактерий, могут реверсировать, возвращаясь в исходную бактериальную клетку. L-формы могут образовываться многими возбудителями инфекционных болезней.

ЦПМ окружает наружную часть цитоплазмы бактерий и участвует в регуляции осмотического давления, транспорте веществ и энергетическом метаболизме клетки. По структуре она схожа с плазмалеммой клеток животных и состоит из двойного слоя липидов, главным образом фосфолипидов, с внедренными белками. Некоторые из них являются *пермеазами*, участвующими в транспорте веществ.

При избыточном росте ЦПМ образует инвагинаты - впячивания в виде сложно закрученных мембранных структур, называемых *мезосомами*. Предполагают, что производные ЦПМ участвуют в делении клетки, обеспечивая энергией синтез клеточной стенки, в секреции веществ, спорообразовании, т.е. в процессах с высокой затратой энергии.

Цитоплазма занимает основной объем бактериальной клетки и состоит из растворимых белков, рибонуклеиновых кислот, включений и многочисленных мелких гранул - *рибосом*, ответственных за синтез (трансляцию) белков.

Рибосомы бактерий имеют размер около 20 нм и коэффициент седиментации 70S, в отличие от 80S-рибосом, характерных для эукариотических клеток. Именно поэтому некоторые антибиотики, связываясь с рибосомами бактерий, подавляют синтез бактериального белка, не влияя на синтез белка эукариотических клеток. В цитоплазме имеются различные включения в виде гранул гликогена, полисахаридов, р-оксимасляной кислоты и полифосфатов (вolutина). Характерное расположение гранул *вolutина* выявляется у дифтерийной палочки в виде интенсивно прокрашивающихся полюсов клетки.

Нуклеоид - эквивалент ядра у бактерий. Ядро бактерий, в отличие от эукариот, не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). У большинства бактерий в клетке содержится одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой *дезоксирибонуклеиновой кислоты* - ДНК (иногда линейной ДНК). Некоторые бактерии имеют две хромосомы и более.

Кроме нуклеоида, в бактериальной клетке имеются внехромосомные факторы наследственности - плазмиды - ковалентно замкнутые кольца ДНК. Плазмиды придают бактериям дополнительные свойства: устойчивость к антибиотикам (*R-плазмиды*), способность к передаче генетического материала при конъюгации (*F-плазмиды*) и др.

Капсула - слизистая структура толщиной более 0,2 мкм, прочно связанная с клеточной стенкой бактерий и имеющая четко очерченные внешние границы. Капсула различима в мазках-отпечатках из патологического материала. В чистых культурах бактерий капсула

образуется реже. Она выявляется при специальных методах окраски мазка по Бури-Гинсу, создающих негативное контрастирование веществ капсулы: тушь образует темный фон вокруг капсулы. Капсула состоит из полисахаридов (экзополисахаридов), иногда из полипептидов; например, у сибиреязвенной бациллы она состоит из полимеров D-глутаминовой кислоты и препятствует фагоцитозу бактерий. Многие бактерии образуют *микрокапсулу* - слизистое образование толщиной менее 0,2 мкм, выявляемое лишь при электронной микроскопии. От капсулы следует отличать *слизь* - мукоидные экзополисахариды, не имеющие четких внешних границ. Слизь растворима в воде.

Жгутики бактерий - тонкие нити, берущие начало от ЦПМ, имеют большую длину, чем сама клетка, определяют подвижность бактериальной клетки. Жгутики состоят из белка - флагеллина (от. лат. *flagellum* - «жгутик»), являющегося антигеном (АГ) - так называемым *H-антигеном*. Число жгутиков у бактерий различных видов варьирует от одного (*монотрих*) у холерного вибриона до десятка и сотен жгутиков, отходящих по периметру бактерии (*перитрих*), у кишечной палочки, протея и др. *Лофтотрихи* имеют пучок жгутиков на одном из концов клетки. *Амфитрихи* имеют по одному жгутику или пучку жгутиков на противоположных концах клетки.

Пили (фимбрии, ворсинки) - нитевидные образования, более короткие и тонкие (3-10 нм x 0,3-10 мкм), чем жгутики. Пили отходят от поверхности клетки и состоят из белка пилина. Различают пили, ответственные за адгезию, т.е. за прикрепление бактерий к поражаемой клетке, а также пили, ответственные за питание, водно-солевой обмен и за передачу генетического материала, - *половые F-пили*, или *конъюгационные пили*.

Споры - своеобразная форма покоящихся бактерий, образуемая при неблагоприятных условиях существования бактерий (высушивании, УФ-облучении, дефиците питательных веществ и др.). Внутри бактериальной клетки образуется одна спора - *эндоспора*. Образование спор способствует сохранению вида и не является способом размножения, как у грибов.

Спорообразующие бактерии рода *Bacillus*, у которых размер споры не превышает диаметра клетки, называются *бациллами*. Спорообразующие бактерии (см. рис. 2.1), у которых размер споры превышает диаметр клетки, принимают форму веретена и называются *клостридиями*, например, бактерии рода *Clostridium* (от лат. *dostridium* - «веретено»). Споры кислотоустойчивы, поэтому окрашиваются по методам Ауески и Циля-Нильсена в красный цвет, а вегетативная клетка - в синий.

Форма спор бывает овальной, шаровидной. Расположение спор в клетке может быть:

- терминальным, т.е. на конце палочки (у возбудителя столбняка);
- субтерминальным - ближе к концу палочки (у возбудителей ботулизма, газовой гангрены);
- центральным (у сибиреязвенной бациллы).

Процесс спорообразования (*споруляция*) проходит ряд стадий, в течение которых формируется многослойная, плохо проницаемая оболочка. Спора приобретает *термоустойчивость*, которую связывают с наличием в ней дипиколината кальция.

Споры могут долго сохраняться из-за наличия многослойной оболочки, дипиколината кальция, низкого содержания воды и вялых процессов метаболизма. В почве споры, например, возбудителей сибирской язвы и столбняка могут сохраняться десятки лет.

В благоприятных условиях споры прорастают, проходя три последовательные стадии: активацию, инициацию, вырастание. При этом из одной споры образуется одна бактерия.

2.3. СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИБОВ

Грибы - многоили одноклеточные нефотосинтезирующие (бесхлорофильные) эукариотические микроорганизмы с толстой клеточной стенкой.

Они имеют ядро с ядерной оболочкой, цитоплазму с органеллами, ЦПМ и многослойную ригидную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов (маннанов, глюканов, целлюлозы, хитина), а также белка и липидов. Некоторые грибы образуют капсулу. ЦПМ содержит гликопротеины, фосфолипиды и эргостеролы (в отличие от холестерина - главного стерола тканей млекопитающих). Грибы широко распространены в природе, особенно в почве. Различают два основных типа грибов: гифальные и дрожжевые.

Гифальные (плесневые) грибы образуют ветвящиеся тонкие нити (гифы), сплетающиеся в грибницу, или мицелий (плесень). Гифы низших грибов не имеют перегородок. Гифы высших грибов разделены перегородками, или *септами*, с отверстиями.

Дрожжевые грибы (дрожжи) в основном имеют вид отдельных овальных клеток. Дрожжи - одноклеточные грибы. Они имеют половое и бесполое размножение. При бесполом размножении дрожжи образуют почки или делятся, что приводит к одноклеточному росту. Могут образовывать псевдогифы и ложный мицелий (*псевдомицелий*), состоящие из цепочек удлиненных клеток в виде сарделек. Грибы, аналогичные дрожжам, но не имеющие полового способа размножения, называют *дрожжеподобными*. Они размножаются только бесполым способом - почкованием или делением.

Многие грибы характеризуются *диморфизмом* - способностью к гифальному (мицелиальному) или дрожжеподобному росту в зависимости от условий культивирования. Например, в инфицированном организме они растут в виде дрожжеподобных клеток (дрожжевая фаза), а на питательных средах образуют гифы и мицелий.

Размножение грибов происходит половым и бесполым (*вегетативным*) способами. Половое размножение грибов происходит с образованием гамет, половых спор и других половых форм. Половые формы называются *телеоморфами*. Бесполое размножение грибов происходит с образованием соответствующих форм, называемых *анаморфами*. Такое размножение происходит почкованием, фрагментацией гиф и бесполыми спорами. Эндогенные споры (*спорангииоспоры*) созревают внутри округлой структуры - *спорангия* (рис. 2.4).

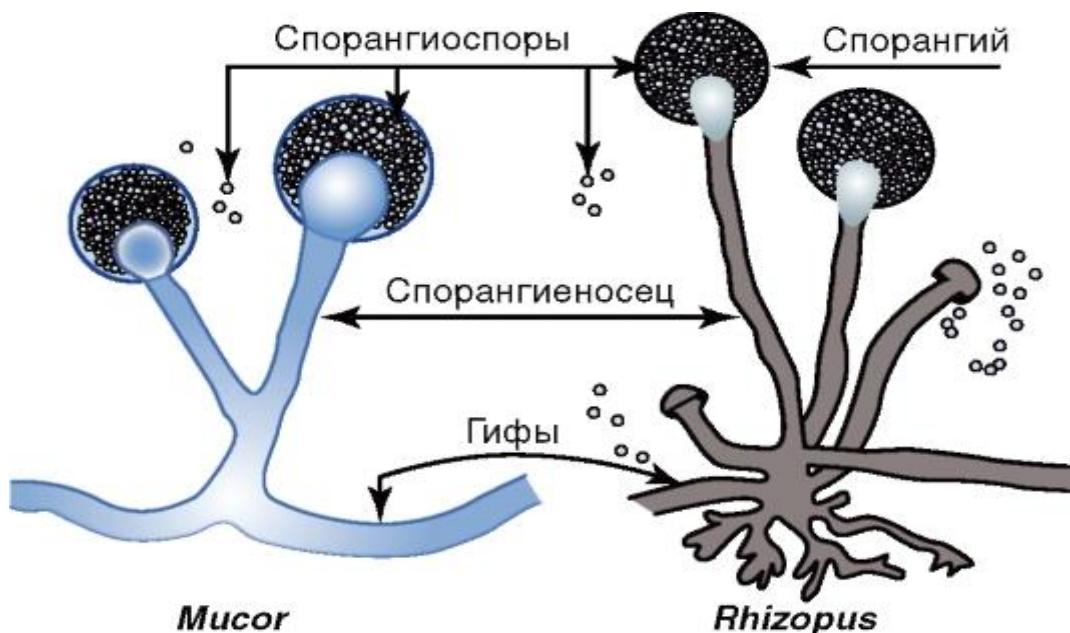


Рис. 2.4. Грибы родов *Mucor* и *Rhizopus*

Экзогенные споры (конидии) формируются на кончиках плодоносящих гиф - так называемых конидиеносцах (рис. 2.5).

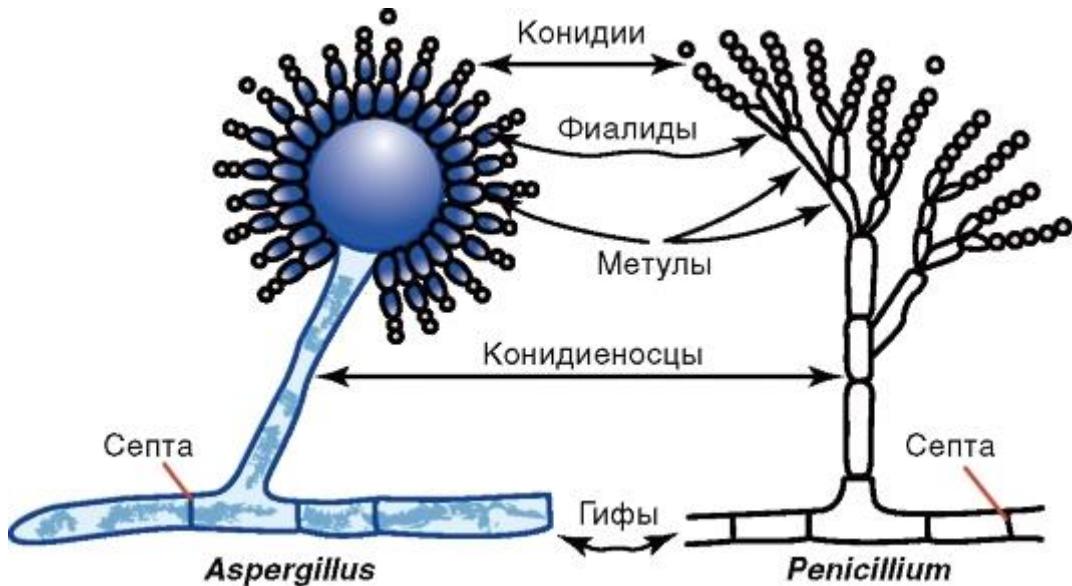


Рис. 2.5. Грибы родов *Penicillium* и *Aspergillus*

Царство настоящих грибов *Eumycota* включает четыре типа (*Phylum*) грибов, имеющих медицинское значение: зигомицеты (*Zygomycota*), аскомицеты (*Ascomycota*), базидиомицеты (*Basidiomycota*) и дейтеромицеты (*Deuteromycota*). Различают совершенные и несовершенные грибы. *Совершенные* грибы имеют половой способ размножения; к ним относятся зигомицеты, аскомицеты и базидиомицеты. *Несовершенные* грибы имеют только бесполый способ размножения; к ним относятся дейтеромицеты.

Зигомицеты относятся к низшим грибам. Они включают виды родов *Mucor*, *Rhizopus* и др. Распространены в почве, воздухе и способны вызывать зигомикоз (мукоромикоз) легких, головного мозга и других органов человека и животных. Половое размножение у зигомицетов осуществляется путем образования зигоспор. При бесполом размножении этих грибов на плодоносящей гифе - *спорангииеносце* - образуется спорангий с многочисленными спорангиспорами (см. рис. 2.4).

Аскомицеты имеют септированный мицелий (за исключением одноклеточных дрожжей). Свое название они получили от основного органа плодоношения - сумки, или аска, содержащего 4 или 8 гаплоидных половых спор (*аскоспор*). К аскомицетам относятся отдельные представители (телеоморфы) родов *Aspergillus*, *Penicillium* и др.

Большинство грибов родов *Aspergillus* и *Penicillium* являются анаморфами, т.е. размножаются только бесполым путем и по этому признаку относятся к несовершенным грибам. Они отличаются особенностями формирования плодоносящих гиф (рис. 2.6).

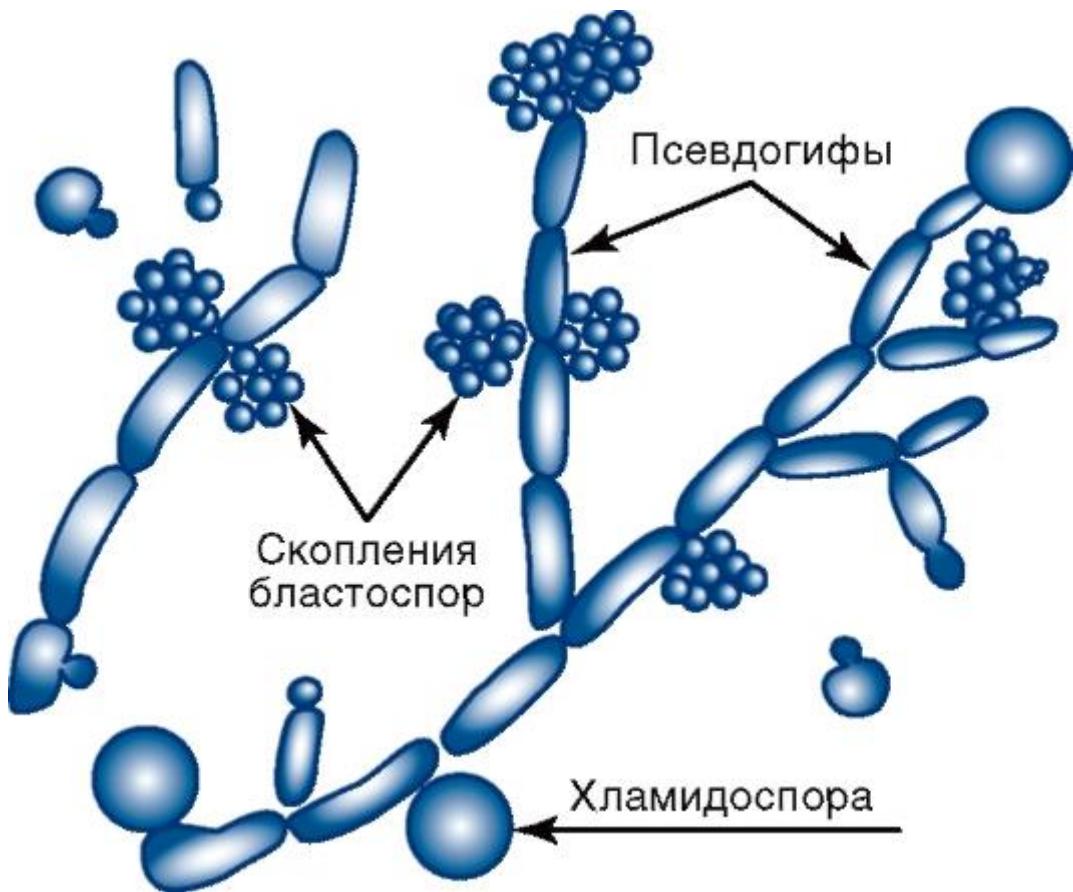


Рис. 2.6. *Candida albicans*

У грибов рода *Aspergillus* (леечной плесени) на концах плодоносящих гиф (конидиеносцах) имеются утолщения - стеригмы, на которых образуются цепочки спор - конидии. Некоторые виды аспергилл могут вызывать аспергиллезы и афлатоксикозы. Плодоносящая гифа у грибов рода *Penicillium* (кистевика) напоминает кисточку, так как из нее (на конидиеносце) образуются утолщения, разветвляющиеся на более мелкие структуры - стеригмы, на которых находятся цепочки конидий. Пенициллы могут вызывать заболевания - пенициллезы.

Представителями аскомицетов являются также дрожжи - одноклеточные грибы овальной формы, диаметром 3-15 мкм. Заболевания, вызываемые некоторыми видами дрожжей, получили название дрожжевых микозов.

Простейшие имеют ядро с ядерной оболочкой и ядрышком, их цитоплазма состоит из эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, многочисленных рибосом и др. Размеры простейших колеблются от 2 до 100 мкм. Снаружи они окружены мембраной (*пелликулой*) - аналогом ЦПМ клеток животных.

Простейшие имеют органы движения (жгутики, реснички, псевдоподии), питания (пищеварительные вакуоли) и выделения (сократительные вакуоли). Жгутики отходят от блефаропласта. Питание простейших происходит путем фагоцитоза или образования особых структур, а размножение - бесполым (двойным или множественным делением - *шизогония*) или половым (*спорогония*) путями. При неблагоприятных условиях многие из них образуют *цисты* - покоящиеся стадии, устойчивые к изменению температуры, влажности и др. При окраске по Романовскому-Гимзе ядро простейших имеет красный цвет, а цитоплазма - синий.

К царству *Protozoa* относятся амебы, жгутиконосцы, споровики и реснитчатые (рис. 2.7).

- Амебы представлены *Entamoeba histolytica* - возбудителем амебиаза человека (амебной дизентерии), а также свободноживущими и непатогенными амебами (кишечной амебой и др.). Они размножаются бесполым путем (бинарно). Жизненный цикл амеб состоит из двух стадий: трофозоита (растущей подвижной клетки, малоустойчивой) и цисты. Трофозоиты передвигаются путем образования псевдоподий, с помощью которых происходят захват и погружение в цитоплазму клеток питательных веществ. Из трофозоита образуется циста, устойчивая к внешним факторам. Циста, попадая в кишечник, превращается в трофозоит.

- Жгутиконосцы включают жгутиконосцев крови и других тканей:

■ жгутиконосцев крови и тканей (лейшманий - возбудителей *лейшманиозов*; трипаносом - возбудителей *африканского трипаносомоза*, или сонной болезни, и болезни *Шагаса*);

■ жгутиконосцев кишечника (лямблии - возбудителя *лямблиоза*);

■ жгутиконосцев мочеполовой системы (трихомонаду влагалищную - возбудителя *трихомоноза*).

Эти простейшие характеризуются наличием жгутиков, например, у лейшманий - один жгутик, у трихомонад - четыре свободных жгутика и один жгутик, соединенный с короткой ундулирующей мембраной.

- Споровики представлены:

■ кровяными паразитами, к которым относятся плазмодии малярии и бабезии - возбудители *пироплазмоза*;

■ кишечными и тканевыми паразитами, к которым относятся токсоплазма - возбудитель *токсоплазмоза*, криптоспоридии - возбудители *криптоспоридиоза*, саркоцисты - возбу-

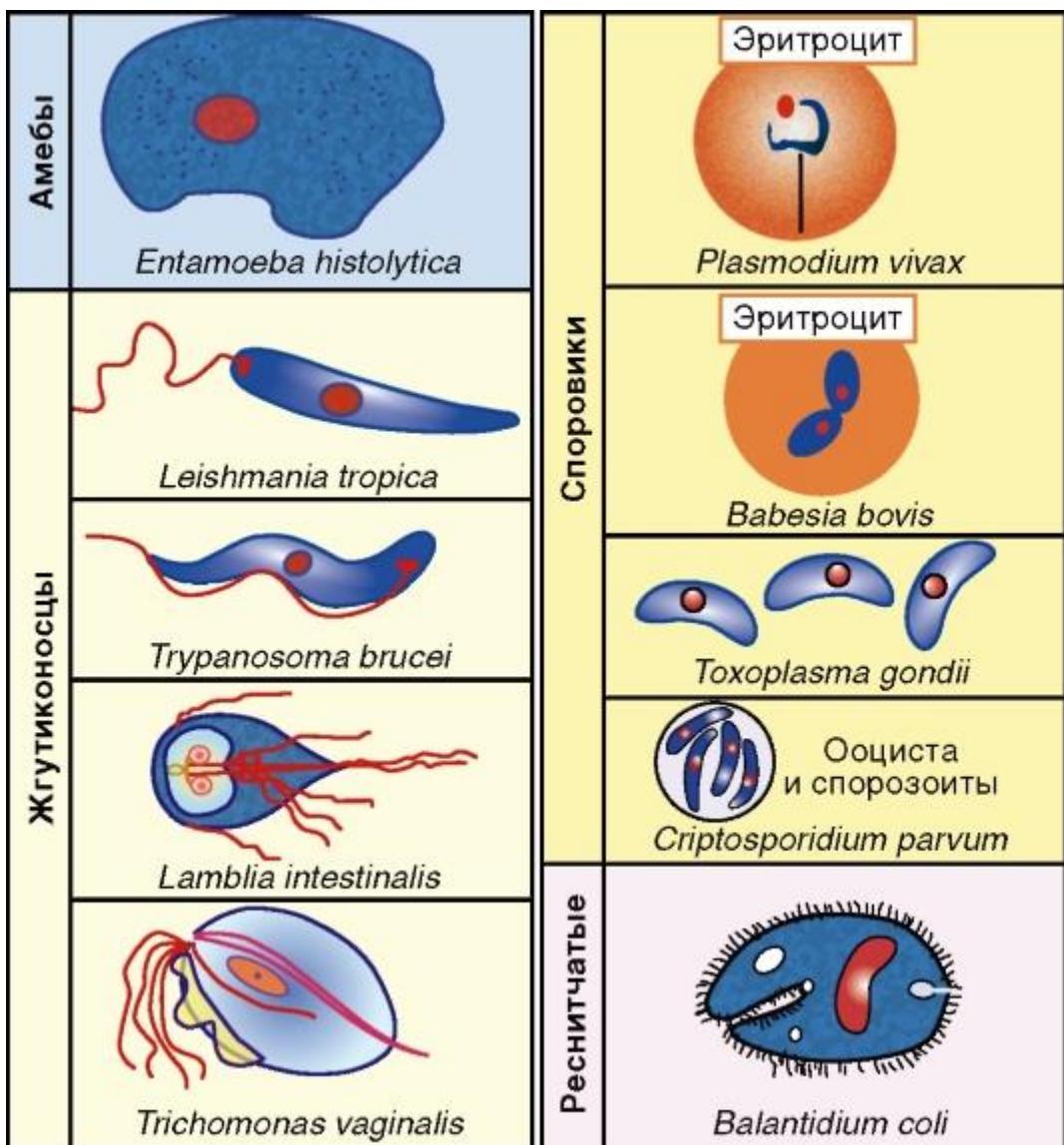


Рис. 2.7. Морфология основных представителей простейших

дители саркоцистоза, изоспоры - возбудители изоспороза, циклоспоры - возбудители циклоспоридиоза. Паразиты имеют апикальный комплекс, который позволяет им проникнуть в клетку хозяина для последующего внутриклеточного паразитизма. Каждый из этих простейших имеет сложное строение и свои особенности жизненного цикла. Так, например, жизненный цикл возбудителя малярии характеризуется чередованием полового (в организме комаров *Anopheles*) и бесполого (в клетках печени и эритроцитах человека, где они размножаются множественным делением) размножения. - Ресничатые представлены балантидиями, поражающими толстую кишку человека (балантидиазная дизентерия). Балантидии имеют стадии трофозоита и цисты. Трофозоит подвижен, имеет многочисленные реснички, более тонкие и короткие, чем жгутики.

2.5. СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

Вирусы относятся к царству *Virae* (от лат. *virus* - «яд»). Это мельчайшие микроорганизмы («фильтрующиеся агенты»), не имеющие клеточного строения, белоксинтезирующей системы, содержащие один тип нуклеиновой кислоты (или ДНК, или рибонуклеиновой кислоты - РНК).

Вирионы имеют спиральный, икосаэдрический (кубический) или сложный типы симметрии капсида (нуклеокапсида). Спиральный тип симметрии обусловлен

винтообразной структурой нуклеокапсида (например, у вирусов гриппа, коронавирусов). *Икосаэдрический тип симметрии* обусловлен образованием изометрически полого тела из капсида, содержащего вирусную нуклеиновую кислоту (например, у вируса герпеса).

Капсид и оболочка (суперкапсид) защищают вирионы от воздействия окружающей среды, обусловливают избирательное взаимодействие (адсорбцию) с определенными клетками, а также антигенные и иммуногенные свойства вирионов.

Вирусы имеют структурные и неструктурные белки. *Неструктурные белки* участвуют в репродукции вирусов, а *структурные белки* обусловливают строение вирусов.

Классификация вирусов. В классификации вирусов используют такие таксономические категории, как *семейство* (название оканчивается на *-viridae*), *подсемейство* (название оканчивается на *-virinae*), *род* (название оканчивается на *-virus*). Вид вируса не получил биноминального названия, как у бактерий.

Вирусы классифицируют по типу нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), количеству и свойствам ее нитей (двуили однонитевые нуклеиновые кислоты), позитивной (+) или негативной (-) полярности нуклеиновой кислоты, линейной или циркулярной нуклеиновой кислоты, фрагментированной или нефрагментированной нуклеиновой кислоты. Учитывают также размер и морфологию вирионов, количество капсомеров и тип симметрии нуклеокапсида, наличие оболочки (суперкапсида), чувствительность к эфиру и дезоксихолату, место размножения в клетке, антигенные свойства и др.

Вирусы поражают позвоночных и беспозвоночных животных, а также бактерии и растения. Являясь основными возбудителями инфекционных заболеваний человека, они участвуют также в процессах канцерогенеза, могут передаваться различными путями, в том числе через плаценту (вирусы краснухи, цитомегалии и др.), поражая плод человека. Вирусы могут приводить к постинфекционным осложнениям - развитию миокардитов, панкреатитов, иммунодефицитов и др. Кроме обычных (канонических) вирусов, известны инфекционные молекулы - прионы и вироиды.

Варионы - инфекционные белковые частицы, вызывающие конформационные болезни в результате изменения структуры *нормального клеточного прионового протеина* (PrP^c), который имеется в организме животных и человека и выполняет ряд регуляторных функций. Изменения данного гена, кодирующего PrP^c, или контакт PrP^c с измененным инфекционным прионом приводят к воспроизведению инфекционного приона с измененной третичной или четвертичной структурой. Он накапливается в нейронах, придавая клетке губкообразный вид, что приводит к неврологическим нарушениям и смертельному исходу. Прионные болезни протекают по типу трансмиссивных губкообразных энцефалопатий (болезни Крейтцфельдта-Якоба, куру и др.).

Вироиды - небольшие молекулы кольцевой суперспирализованной РНК, не содержащие белка и вызывающие заболевания растений.

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите структуру бактериальной клетки, которая определяет окрашиваемость по Граму.
2. Назовите цвет, в который окрашиваются по Граму грамотрицательные бактерии.
3. Назовите структуру бактериальной клетки, которая придает ей термоустойчивость.
4. Назовите микроорганизмы с эукариотическим типом клетки.
5. Назовите морфологические формы бактерий.
6. Как называются грибы, не имеющие полового размножения?

7. Мицелий образуют грибы, называемые.....(закончить предложение).
8. Назовите простейшие, обладающие апикальным комплексом.
9. Как называется структура, которая имеется у сложноорганизованных вирионов и отсутствует у простоорганизованных?
10. Инфекционные белковые частицы называют.

ГЛАВА 3. ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ

3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ПО СТЕПЕНИ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ

По степени биологической опасности все микроорганизмы делятся на четыре группы.

1-я - возбудители особо опасных инфекций, например, чумы, натуральной оспы, желтой лихорадки.

2-я - возбудители высококонтагиозных эпидемических заболеваний человека, например, сибирской язвы, бруцеллеза, малярии, сыпного тифа.

3-я - возбудители инфекционных болезней, выделяемых в самостоятельные нозологические группы, например, брюшного тифа, шигеллеза, дифтерии.

4-я - условно патогенные микроорганизмы, возбудители оппортунистических инфекций, например, клебсиеллы, протей.

Работа с микроорганизмами регламентируется правилами и требованиями, направленными на обеспечение личной и общественной безопасности, защиту окружающей среды при работе с биологическими агентами: СП1.3.2322-08 - регламентирует работу с микроорганизмами 3-4-й группы; СП1.3.1265-03 - регламентирует работу с микроорганизмами 1-2-й группы.

3.2. СТРУКТУРА И ОСНАЩЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

Микробиологическая лаборатория - научно-практическое учреждение, выполняющее бактериологические, вирусологические, иммунологические и другие микробиологические исследования. Задачи лабораторий, организованных при больницах, поликлиниках, центрах Госсанэпиднадзора, - диагностика инфекционных болезней и проведение исследований в целях выявления степени микробного загрязнения внешней среды и различных объектов. Специализированные лаборатории выполняют контрольные функции на водопроводных станциях, предприятиях, выпускающих медицинские биопрепараты, на предприятиях пищевой промышленности (хлебопекарных, молочных комбинатах и др.). Существуют лаборатории, входящие в состав научно-исследовательских учреждений, которые предназначены для решения различных узкоспециализированных задач.

В микробиологической практике применяют специальные методы исследования, требующие соответствующей обстановки и оборудования. Основным требованием, предъявляемым к бактериологическим лабораториям, вытекающим из специфики ее работы, является создание условий для выполнения исследований в стерильных условиях, обеспечивающих персоналу и окружающим гарантию от возможного заражения. Необходимы тщательное соблюдение правил работы в микробиологической лаборатории, обучение персонала технике безопасности, оснащение специальным необходимым

оборудованием, а также медицинский контроль за состоянием здоровья сотрудников (особенно в лабораториях, где работают с возбудителями особо опасных инфекций).

Работа в микробиологической лаборатории связана с инфицированным материалом, поэтому ее необходимо размещать в изолированном помещении. Лаборатория должна иметь несколько отделений - собственно лабораторные комнаты и ряд дополнительных подразделений, к которым относятся:

- помещение для приготовления питательных сред;
- моечная;
- стерилизационная;
- виварий (имеется только в больших лабораториях).

В некоторых лабораториях оборудуют *боксы* - строго изолированные помещения или настольные камеры (ламинары) для проведения работы, требующей особой стерильности.

Лабораторная комната должна быть светлой и просторной. Стены и пол облицовывают материалами, которые легко моются и обрабатываются дезинфицирующими растворами (плиткой, линолеумом и т. д.). Необходимы холодное и горячее водоснабжение, канализация, хорошее естественное освещение. Мебель должна легко мыться и быть стойкой к воздействию дезинфектантов. В комнате размещают лабораторные столы, микроскопы, термостат (для выращивания микроорганизмов при постоянной заданной температуре), холодильник, вытяжной шкаф, стол для окраски препаратов. Также необходимы центрифуга для отделения плотных частиц от жидкостей, шкафы для хранения лабораторной посуды, сосуд с дезинфицирующим раствором для обработки рук и бак для сбора инфицированной посуды и материалов. Лаборатория должна быть оборудована бактерицидными лампами для обеззараживания воздуха. Лампы включают на определенное время (по инструкции) до и после работы.

Поверхность рабочего лабораторного стола должна быть ровной, гладкой, легко мыться и обрабатываться дезинфицирующими растворами. На столе должны находиться горелка (спиртовая или газовая), штатив для пробирок и бактериологических петель, банка с дезинфицирующим раствором, чистые предметные стекла.

В комнате для приготовления питательных сред необходимы газовая или электрическая плита, водоснабжение, дистиллятор, холодильник и шкафы для хранения сухих питательных сред, лабораторного оборудования.

В микробиологической лаборатории работу проводят в асептических условиях со стерильными объектами, поэтому в оснащении значительное место занимает стерилизационная - помещение, оборудованное автоклавами и сухожаровыми шкафами.

В моечной, где обрабатывают посуду, необходимы горячее и холодное водоснабжение, ванны или раковины для мытья посуды, моющие средства, столы (отдельно для грязной и чистой посуды).

3.3. ПРАВИЛА РАБОТЫ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Основные правила работы в микробиологической лаборатории следующие.

- Работу в лаборатории осуществляют только в халате и шапочке.
- Не допускаются излишние разговоры и перемещения по лаборатории.
- Каждый сотрудник имеет постоянное рабочее место, где выполняет основную работу.
- Запрещаются прием пищи и курение.

- При работе с заразным материалом необходимо пользоваться инструментами (бактериальными петлями, пинцетами, шпателями и т. д.), не прикасаясь к ним руками.

- Весь контаминированный материал, посуда, инструменты должны быть обязательно обеззаражены.

- При работе с пипетками необходимо пользоваться резиновыми грушами.

- Работу с микроорганизмами производят только вблизи зажженной горелки, при этом обязательно обжигают края пробирок, петли, шпатели и т. д. Зажигают горелку спичкой или зажигалкой, гасят - накрывая колпачком. Нельзя переносить зажженную горелку с места на место, необходимо сначала потушить горелку, а на новом месте зажечь заново.

- Если заразный материал попал на окружающие предметы, необходимо провести обработку этого участка дезинфицирующим раствором.

- После работы необходимо протереть иммерсионный объектив, привести микроскоп в нерабочее положение и вымыть руки.

3.4. УДАЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ОТХОДОВ

Удаление лабораторных отходов имеет следующие цели:

- минимизацию опасности при обращении, сборе, транспортировании, переработке и удалении отходов;

- минимизацию вредного воздействия на окружающую среду.

Обеззараживание и удаление отходов микробиологической лаборатории проводят согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам - СанПиН 2.1.7.2790-10, по которым отходы микробиологических лабораторий относятся к группам *Б* (эпидемически опасным) и *В* (эпидемически особо опасным).

Все отработанные пробы, бактериальные культуры помещают в маркованные контейнеры, предназначенные для удаления опасных отходов.

Мягкие отходы (ватные тампоны) упаковывают на % объема в мягкие непромокаемые пакеты одноразового использования, укрепленные на специальной стойке. Колющие предметы, включая стеклянные, помещают в непрокалываемые, влагостойкие, непроницаемые контейнеры. Контейнеры маркируют желтым цветом. Отходы классов *Б* и *В* обязательно обеззараживают и доводят до биологически безопасного состояния. Биологической безопасности достигают автоклавированием либо с помощью других технологий (радиационной, сжиганием), проводимых в специальных установках для обеззараживания. Учет движения и контроля за отходами микробиологической лаборатории фиксируют в специальных технических журналах.

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. К какой группе по степени биологической опасности относятся возбудители особо опасных инфекций?

2. Можно ли устанавливать в бактериологической лаборатории комнатные растения?

3. Назовите цвет маркировки контейнеров для микробиологических отходов.

4. Отходы микробиологической лаборатории подлежат обязательному.....(закончить предложение).

ГЛАВА 4. ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

4.1. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ БАКТЕРИЙ

4.1.1. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Бактериальная клетка на 80-90% состоит из воды, и только 10% приходится на долю сухого вещества. Вода в клетке находится в свободном или связанном состоянии. Она выполняет механическую роль в обеспечении тургора, участвует в гидролитических реакциях. Удаление воды из клетки путем высушивания приводит к приостановке процессов метаболизма, прекращению размножения, а для многих бактерий - к гибели. В то же время особый способ высушивания микроорганизмов в вакууме из замороженного состояния - **лиофилизация**, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности большинства микроорганизмов. Лиофилизацию используют для приготовления проб, пригодных для длительного хранения, и при приготовлении вакцин.

Состав сухого вещества бактерий распределен следующим образом: 52% - белки, 17% - углеводы, 9% - липиды, 16% - РНК, 3% - ДНК и 3% - минеральные вещества.

Белки выполняют роль ферментов, а также входят в состав ЦПМ и ее производных, клеточной стенки, жгутиков, спор и некоторых капсул. Некоторые бактериальные белки являются АГ и токсинами бактерий.

Углеводы представлены в бактериальной клетке в виде моно-, ди-, олиго- и полисахаридов. Они находятся в составе некоторых капсул, клеточной стенки. Крахмал и гликоген выполняют функцию запасных питательных веществ. Некоторые полисахариды принимают участие в формировании АГ.

Липиды, или жиры, входят в состав ЦПМ и ее производных; клеточной стенки грамотрицательных бактерий, эндотоксина грамотрицательных бактерий. Они служат запасными веществами, а в составе ЛПС формируют АГ. У некоторых бактерий в клетке находятся воски, эфиры миколовой кислоты. Микоплазмы - единственные представители царства *Prokaryotae*, имеющие в составе ЦПМ стеролы. Другие бактерии в составе ЦПМ и ее производных стеролов не имеют.

Нуклеиновые кислоты. В бактериальной клетке присутствуют все типы РНК: иРНК, транспортная РНК (тРНК), рибосомная РНК (рРНК), двухцепочечная ДНК. Пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды - строительные блоки, из которых построены нуклеиновые кислоты.

Минеральные вещества представлены N, S, P, Ca, K, Mg, Fe, Mn, а также микроэлементами: Zn, Cu, Co, Ba. Они входят в структуру белков, нуклеотидов и выступают в роли активаторов ферментов.

4.1.2. КЛАССИФИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ ПО ТИПАМ ПИТАНИЯ И СПОСОБАМ ПОЛУЧЕНИЯ ЭНЕРГИИ

Основной целью метаболизма бактерий является рост, т.е. координированное увеличение всех компонентов клетки. В связи с тем что основными компонентами бактериальной клетки являются органические соединения, белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и липиды, остав которых построен из атомов углерода, для роста требуется постоянный приток атомов углерода.

В зависимости от источника усвояемого углерода бактерии подразделяют:

- на аутотрофы (от греч. *autos* - «сам», *trophe* - «питание») - использующие для построения своих клеток неорганический углерод в виде CO₂;

- гетеротрофы (от греч. *heteros* - «другой») - использующие органический углерод. Легкоусвояемыми источниками органического углерода являются гексозы, многоатомные спирты, аминокислоты, липиды.

Белки, жиры, углеводы и нуклеиновые кислоты - крупные полимерные молекулы, синтезируемые из мономеров в реакциях поликонденсации, протекающих с поглощением энергии. Именно поэтому для восполнения своей биомассы бактериям, помимо источника углерода, требуется источник энергии. Энергия запасается бактериальной клеткой в форме молекул *аденозинтрифосфорной кислоты* (АТФ).

Организмы, для которых источником энергии является свет, называются *фототрофами*, а организмы, получающие энергию за счет окислительно-восстановительных реакций, - *хемотрофами*.

Среди хемотрофов выделяют *литотрофы* (от греч. *lithos* - «камень»), способные использовать неорганические доноры электронов (H_2 , NH_3 , H_2S , Fe^{2+} и др.), и *органотрофы*, использующие в качестве доноров электронов органические соединения.

Бактерии, изучаемые в медицинской микробиологии, являются *гетерохемоорганотрофами*. Отличительная особенность этой группы - источник углерода у них является источником энергии.

Среди бактерий выделяют *сапрофиты* (от греч. *sapros* - «гнилой», *phyton* - «растение»), питающиеся мертвым органическим материалом и независящие от других организмов, и *паразиты* (от греч. *parasites* - «нахлебник») - гетеротрофные микрорганизмы, зависимые в получении питательных веществ от макроорганизма.

Паразиты бывают *факультативными*, существующими как внутри макроорганизма, так и культивируемыми на искусственных питательных средах, и *облигатными*, которые не могут жить вне клеток макроорганизма; к ним относятся риккетсии, хламиидии.

Нуклеиновые кислоты. В бактериальной клетке присутствуют все типы РНК: *иРНК*, транспортная РНК (*тРНК*), рибосомная РНК (*рРНК*), двухцепочечная ДНК. Пуриновые и пиридиновые нуклеотиды - строительные блоки, из которых построены нуклеиновые кислоты.

Минеральные вещества представлены N, S, P, Ca, K, Mg, Fe, Mn, а также микроэлементами: Zn, Cu, Co, Ba. Они входят в структуру белков, нуклеотидов и выступают в роли активаторов ферментов.

4.1.3. ФЕРМЕНТЫ БАКТЕРИЙ

В основе всех метаболических реакций в бактериальной клетке лежит деятельность *ферментов*, являющихся биологическими катализаторами и ускоряющих химические реакции. Ферменты, образуемые бактериальной клеткой, могут локализоваться как внутри клетки - *эндоферменты*, так и выделяться в окружающую среду - *экзоферменты*. Экзоферменты играют большую роль в обеспечении бактериальной клетки доступными для проникновения внутрь источниками углерода и энергии: выделяясь в окружающую среду, они расщепляют крупные молекулы пептидов, полисахаридов, липидов до мономеров, способных проникнуть внутрь клетки. Ряд экзоферментов, например, гиалуронидаза, коллагеназа и др., являются *ферментами агрессии*. Ферменты также участвуют в процессах переноса веществ в бактериальную клетку. *Ферментативный спектр* является *таксономическим признаком*, характерным для семейства, рода и в некоторых случаях - для видов. Именно поэтому определением спектра ферментативной активности пользуются при установлении таксономического положения бактерий. Наличие экзоферментов можно определить с помощью дифференциальном диагностических сред (см. раздел 4.2).

4.1.4. ПОЛУЧЕНИЕ ЭНЕРГИИ БАКТЕРИЯМИ

Энергия в бактериальной клетке накапливается в форме молекул аденоинтрифосфорной кислоты, образующейся в реакциях окисления и восстановления, сопряженных с реакциями фосфорилирования. Бактерии могут получать энергию двумя способами: дыханием и брожением.

Дыхание - процесс получения энергии в реакциях окисления и восстановления, сопряженных с реакциями окислительного фосфорилирования, при котором донорами электронов могут быть органические (у органотрофов) и неорганические (у литотрофов) соединения, а акцепторами - только неорганические соединения. Акцепторами электронов в процессе дыхания у бактерий могут быть кислород (в этом случае говорят о кислородном дыхании, или биологическом окислении), а также нитрат и сульфат. Конечными продуктами дыхания являются CO_2 и вода. Окисляться могут углеводы, липиды, белки. Процесс окисления белков называется *гниением*. В процессе гниения происходит минерализация белка, при которой он разлагается до CO_2 , NH_3 , H_2S . К гнилостным бактериям относятся *Proteus*, *Pseudomonas*, *Bacillus cereus*.

Брожение, или ферментация, - процесс получения энергии, при котором как донором, так и акцептором электронов являются органические соединения.

Кислород в процессе брожения участия не принимает. Восстановленные органические соединения выделяются в питательную среду и накапливаются в ней. Ферментироваться могут углеводы, аминокислоты (за исключением ароматических), пурины, пиrimиды, многоатомные спирты. Не способны сбраживаться ароматические углеводороды, стероиды, каротиноиды, жирные кислоты. Эти вещества разлагаются и окисляются только в присутствии кислорода, а в анаэробных условиях они стабильны. Продукты брожения - кислоты, газы, спирты.

Исходя из природы конечных продуктов, различают несколько типов брожения углеводов: спиртовое, молочнокислое, муравьинокислое, маслянокислое.

Продукты брожения используют в пищевой промышленности, а также для идентификации бактерий.

4.1.5. ОТНОШЕНИЕ К МОЛЕКУЛЯРНОМУ КИСЛОРОДУ

По отношению к кислороду, а также по использованию его в процессах получения энергии микроорганизмы подразделяются на три группы: облигатные аэробы, облигатные анаэробы, факультативные анаэробы.

- Облигатные аэробы растут и размножаются только в присутствии кислорода, используя его для получения энергии путем кислородного дыхания. Облигатные аэробы подразделяются на *строгие*, растущие при парциальном давлении атмосферы воздуха, и *микроаэрофилы*, использующие кислород в процессах получения энергии, но растущие только при его пониженном парциальном давлении.

- Облигатные анаэробы не используют кислород для получения энергии и подразделяются на две группы: строгие и аэротолерантные. Для *строгих* анаэробов молекулярный кислород токсичен, он убивает микроорганизмы или ограничивает их рост. Энергию строгие анаэробы получают маслянокислым брожением. К строгим анаэробам относятся, например, некоторые клостридии (*C. botulinum*, *C. tetani*), бактериоиды. *Аэротолерантные* анаэробы не используют кислород для получения энергии, но могут существовать в его атмосфере. К ним относятся молочнокислые бактерии.

- Факультативные анаэробы растут и размножаются как в присутствии кислорода, так и без него. Энергию они получают в присутствии кислорода за счет кислородного дыхания, а

при его отсутствии - брожением. У этой группы бактерий встречается также бескислородное нитратное дыхание.

Различное отношение микроорганизмов к кислороду связано с наличием или отсутствием у них защитных систем, позволяющих существовать в атмосфере кислорода. В процессе окисления в присутствии кислорода образуются токсические продукты, например, перекись водорода (H_2O_2). Микроорганизмы, способные существовать в атмосфере кислорода, имеют защитные механизмы, нейтрализующие токсические соединения. Например, фермент каталаза разлагает перекись водорода на воду и молекулярный кислород. Строгие анаэробы не имеют каталазы, для их культивирования создаются условия, позволяющие удалять атмосферный кислород.

4.1.6. КОНСТРУКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Основные органические компоненты бактериальной клетки синтезируются в реакциях полимеризации из строительных блоков: аминокислот, фосфатов, сахаров, пуриновых и пиримидиновых оснований, органических кислот. Поставщики этих строительных блоков - промежуточные продукты основных путей энергетического метаболизма.

Синтез белка у бактерий происходит так же, как и в клетках эукариот и на рибосомах. Процесс синтеза белка - важная мишень для разнообразных антибактериальных препаратов.

Среди бактерий выделяется группа *прототрофов*, способных синтезировать все компоненты клетки из одного источника углерода и энергии. Если бактерии теряют способность образовывать какоето либо жизненно важное вещество (аминокислоту, витамин), участвующее в биосинтетических процессах, то для их роста и размножения требуется его поступление в готовом виде. Такие вещества называют *факторами роста*, а бактерии, для роста которых они требуются, - *ауксотрофами*.

4.1.7. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ

Транспорт веществ в бактериальную клетку

Ответственность за поступление в клетку питательных веществ лежит на ЦПМ. Существуют два типа переноса веществ в бактериальную клетку: пассивный и активный.

При *пассивном* переносе вещество проникает в клетку только по градиенту концентрации, затраты энергии при этом не происходит. При *активном* переносе вещество проникает в клетку против градиента концентрации с помощью белка-переносчика - *пермеазы*, при этом происходит затрата энергии.

Транспорт веществ из бактериальной клетки

В процессе жизнедеятельности бактериям требуется выделять в окружающую среду различные белки и ферменты. Они участвуют в построении клеточных оболочек, жгутиков, пилей, расщепляют крупные полимерные молекулы, используемые в качестве питательных веществ, до размеров, способных проходить через бактериальную ЦПМ. У грамположительных бактерий белки секрецииются непосредственно во внешнюю среду. У грамотрицательных бактерий из-за наличия наружной мембранны сформировались специальные секреторные системы, через которые выделение из бактериальной клетки веществ происходит с поглощением энергии.

Особый интерес для медицинской микробиологии представляет *III путь секреции*, также используемый для направленной доставки в эукариотическую клетку бактериальных белков. В результате действия последних в клетке возникают нарушения различных функций, приводящие в конечном итоге к возникновению у человека заболеваний. Подробно III путь секреции рассмотрен в подразделе 7.2.1 (рис. 4.1).

Фактор

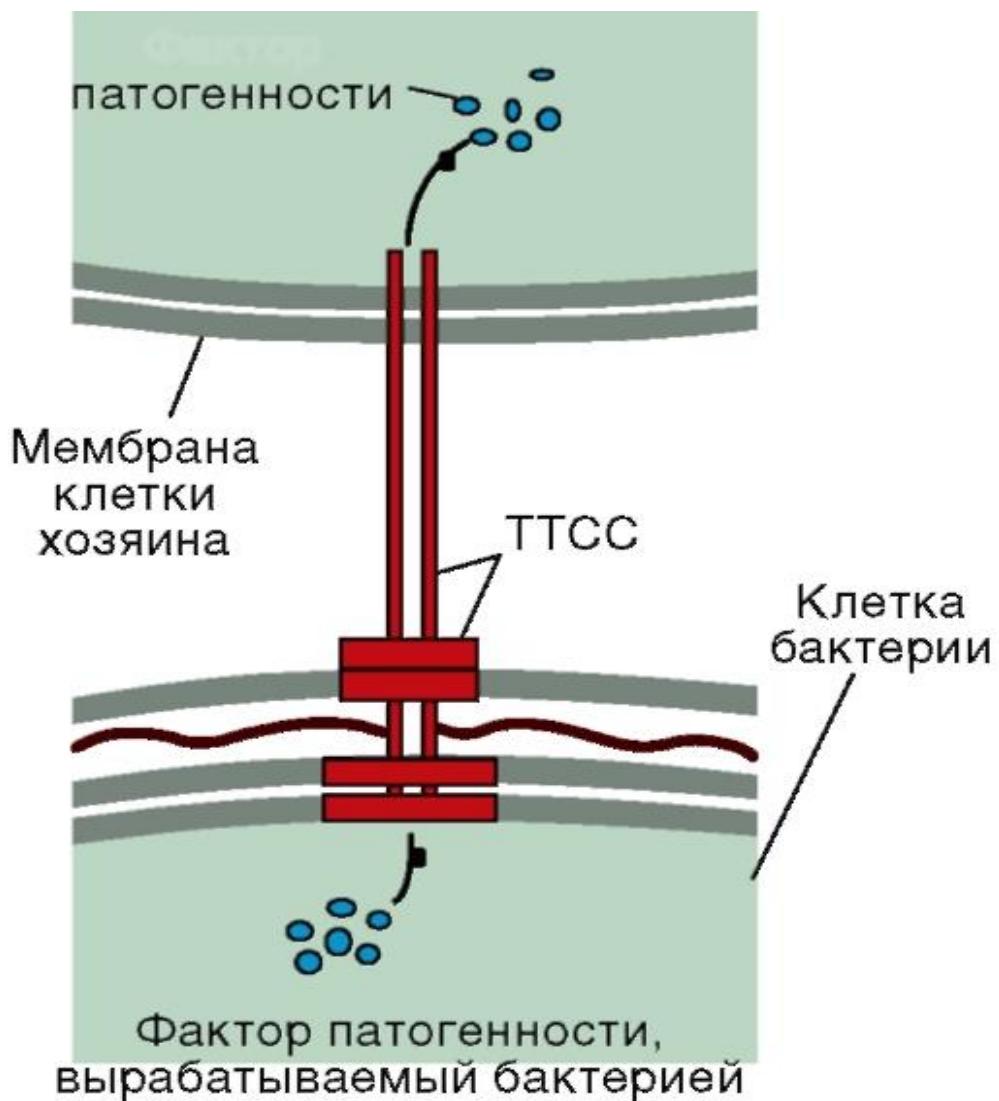


Рис. 4.1. Схема строения III типа секреторной системы, непосредственно доставляющей в эукариотическую клетку бактериальные белки

Некоторые этапы секреции могут подавляться антибактериальными препаратами. Например, транспорт через мембрану молекул, необходимых для синтеза пептидогликана, блокируется гликопептидным антибиотиком - ванкомицином.

4.1.8. РОСТ И РАЗМНОЖЕНИЕ

Рост бактериальных клеток связан с синтезом и накоплением всех компонентов, входящих в ее состав, и увеличением размера в пределах, характерных для данного вида. В условиях, обеспечивающих рост микроорганизмов, происходит и процесс их деления. Для большинства бактерий характерно *поперечное бинарное деление*, приводящее к образованию двух дочерних клеток.

Деление бактериальной клетки начинается спустя некоторое время после завершения цикла репликации хромосомы, протекающего у бактерий по полуконсервативному механизму. Это означает, что каждая из двух нитей ДНК хромосомы служит матрицей для синтеза комплементарной дочерней цепи ДНК. Размножение бактерий бинарным делением приводит к росту числа бактериальных клеток в геометрической прогрессии.

В питательной среде бактерии растут и размножаются до тех пор, пока содержание какого-нибудь из необходимых компонентов среды не достигает минимума, после чего рост и размножение прекращаются. Если на протяжении всего этого времени не прибавлять питательные вещества и не удалять конечные продукты обмена, образуется статическая бактериальная культура. Построив график, по оси абсцисс которого отложить время, а по оси ординат - количество клеток, можно получить *кривую роста*, описывающую зависимость числа образующихся клеток от времени размножения.

На кривой роста бактерий в жидкой питательной среде можно различить несколько фаз, сменяющих друг друга в определенной последовательности.

- Начальная - лаг-фаза (от англ. *lag* - «отставать»), охватывает промежуток времени между посевом бактерий и началом размножения. Во время лаг-фазы происходит адаптация бактериальных клеток к новым условиям культивирования.

- Экспоненциальная (логарифмическая) фаза характеризуется постоянной максимальной скоростью деления клеток. Время удвоения клеток называется временем генерации, отличающимся у разных видов бактерий: у бактерий рода *Pseudomonas* оно составляет 14 мин, а у *Mycobacterium* - 24 ч.

- Стационарная фаза наступает, когда количество клеток перестает увеличиваться, что связано с уменьшением содержания питательных веществ и кислорода в питательной среде и накоплением токсических продуктов обмена. Продолжительность этой фазы составляет несколько часов и зависит от вида бактерий и особенностей их культивирования.

- Фаза отмирания наступает вследствие накопления кислых продуктов обмена или в результате автолиза под влиянием собственных ферментов. Продолжительность этой фазы колеблется от десятка часов до нескольких недель.

На жидких питательных средах рост и размножение бактерий проявляются в виде диффузного помутнения, образования придонного осадка или поверхностной пленки. На плотных питательных средах бактерии образуют скопления клеток - *колонии*, считающиеся потомком одной клетки. Колонии различаются формой, размером, поверхностью, прозрачностью, консистенцией и окраской. Колонии с гладкой блестящей поверхностью называют *S-формами* (от англ. *smooth* - «гладкий»), а колонии с матовой шероховатой поверхностью - *R-формами* (от англ. *rough* - «шероховатый»).

Окраска колоний определяется способностью бактерий синтезировать пигменты. Пигменты различаются по цвету, химическому составу, растворимости и обладают защитными свойствами.

Вид, форма, цвет и другие особенности колоний, а также характер роста на плотных питательных средах определяются как *культуральные свойства* бактерий и учитываются при их идентификации.

Помимо бинарного деления, некоторые представители царства *Prokaryotae* имеют иные способы размножения. Актиномицеты могут размножаться путем *фрагментации гифов*. Представители семейства *Streptomycetaceae* размножаются *спорами*. Микоплазмы, помимо поперечного деления, могут размножаться *споchkованием*.

Хламидии не обладают способностью к бинарному делению. Они проходят через цикл развития, который предусматривает существование двух форм: *внеклеточной* - в виде инфекционных, малых размеров *элементарных тельца*, не способных к бинарному делению, и *внутриклеточной* - в виде метаболически активных, крупных размеров *ретикулярных тельца*, способных к бинарному делению. В результате бинарного деления ретикулярного тельца формируются дочерние элементарные тельца, выделяющиеся из клетки.

Некоторые спирохеты, например *Treponema pallidum*, способны образовывать в неблагоприятных условиях цисты, которые, распадаясь на зерна, дают потомство новым бактериальным клеткам.

4.2. КУЛЬТИВИРОВАНИЕ БАКТЕРИЙ

Для культивирования бактерий необходимы следующие условия. - Полноценная питательная среда.

Искусственные питательные среды должны отвечать следующим требованиям:

■ каждая питательная среда должна содержать воду, так как в ней протекают все процессы жизнедеятельности бактерий;

■ для культивирования гетероорганотрофных бактерий в среде должны содержаться органические источники углерода и энергии (углеводы, аминокислоты, органические кислоты, липиды);

■ для биосинтетических процессов бактериям требуются источники азота, серы, фосфаты, микроэлементы. Источником азота служит *пептон* - продукт неполного гидролиза белков, поставляющий аминокислоты для построения бактериальных белков. Бактерии способны утилизировать минеральные вещества в виде неорганических солей;

■ поддержание определенного pH имеет значение для предотвращения гибели микроорганизмов от ими же образованных продуктов обмена;

■ среда должна обладать определенным осмотическим давлением. Большинство бактерий способны расти на изотонических средах, чего достигают добавлением NaCl в концентрации 0,87%;

■ питательные среды должны быть стерильными.

В зависимости от консистенции питательные среды могут быть *жидкими, полужидкими и плотными*. Плотность среды достигается добавлением агара.

Агар - полисахарид, получаемый из водорослей. Он плавится при температуре 100 °C, а при охлаждении остывает при 45-50 °C. Агар добавляют в концентрации 0,5% для создания полужидких сред и в концентрации 1,5-2% - для плотных. В зависимости от состава и цели применения различают простые, сложные, элективные, дифференциально-диагностические и комбинированные среды.

К *простым* средам относятся пептонная вода, питательный бульон, мясопептонный агар. На основе этих простых сред готовят *сложные* среды, например, сахарный и сывороточный бульоны, кровяной агар.

В зависимости от назначения среды подразделяются на элективные, среды обогащения и дифференциально-диагностические.

На *элективных* средах лучше растет какой-то определенный микроорганизм. Например, щелочной агар, имеющий pH = 9,0, служит для выделения холерного вибриона. Другие бактерии, в частности кишечная палочка, из-за высокого pH на этой среде не растут.

Среды обогащения стимулируют рост какого-то определенного микроорганизма, ингибируя рост других. Например, среда, содержащая селенит натрия, стимулирует рост бактерий рода *Salmonella*, ингибируя рост кишечной палочки.

Дифференциально-диагностические среды служат для изучения ферментативной активности бактерий. Они состоят из простой питательной среды с добавлением субстрата, на который должен действовать фермент, и индикатора, меняющего свой цвет в результате ферментативного превращения субстрата. Например, среды Гиса (рис. 4.3 а) используют для изучения способности бактерий ферментировать сахара; среда Клиглера позволяет

дифференцировать бактерии по способности ферментировать глюкозу, лактозу и продуцировать сероводород (рис. 4.3 б).

Комбинированные среды сочетают элективную среду, подавляющую рост сопутствующей микрофлоры, и дифференциальную среду, диагностирующую ферментативную активность выделяемого микроорганизма. Примерами таких сред служат среда Плоскирева и висмут-сульфитный агар, используемые при выделении патогенных кишечных бактерий. Эти среды ингибируют рост кишечной палочки.

- Температура культивирования.

Температура влияет на скорость размножения. По отношению к температуре роста бактерии разделяются на три основные группы: психрофилы, мезофилы и термофилы. Психрофилы живут и размножаются при пониженных температурах (от -10 до +20 °C). Мезофилы имеют температурный диапазон роста между 30 и 45 °C. К этой группе относится большинство возбудителей болезней человека, оптимальный рост которых возможен при температуре 37 °C. Термофилы способны расти при повышенных температурах.

Для поддержания требуемой температуры используют специальные приборы - термостаты.

- Атмосфера культивирования.

Для роста и размножения строгих аэробов необходим кислород. Аэроны хорошо растут на поверхности агара на чашках Петри или в тонком верхнем слое жидкой среды. Факультативные анаэробы культивируют в аналогичных условиях.

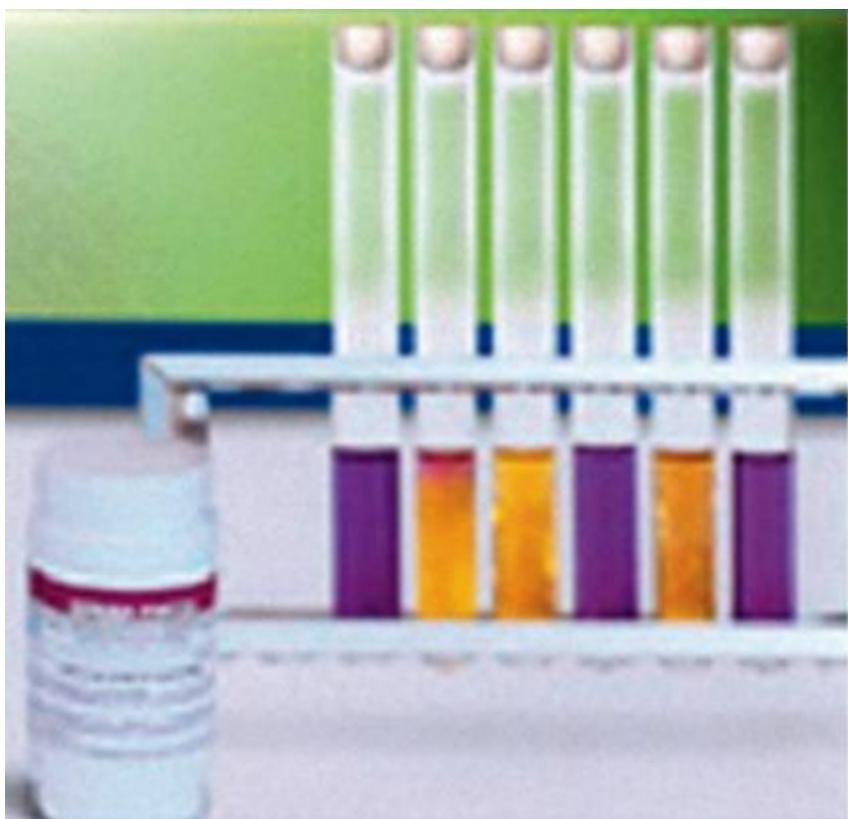


Рис. 4.3 а. Дифференциально-диагностические среды. Среды Гиса

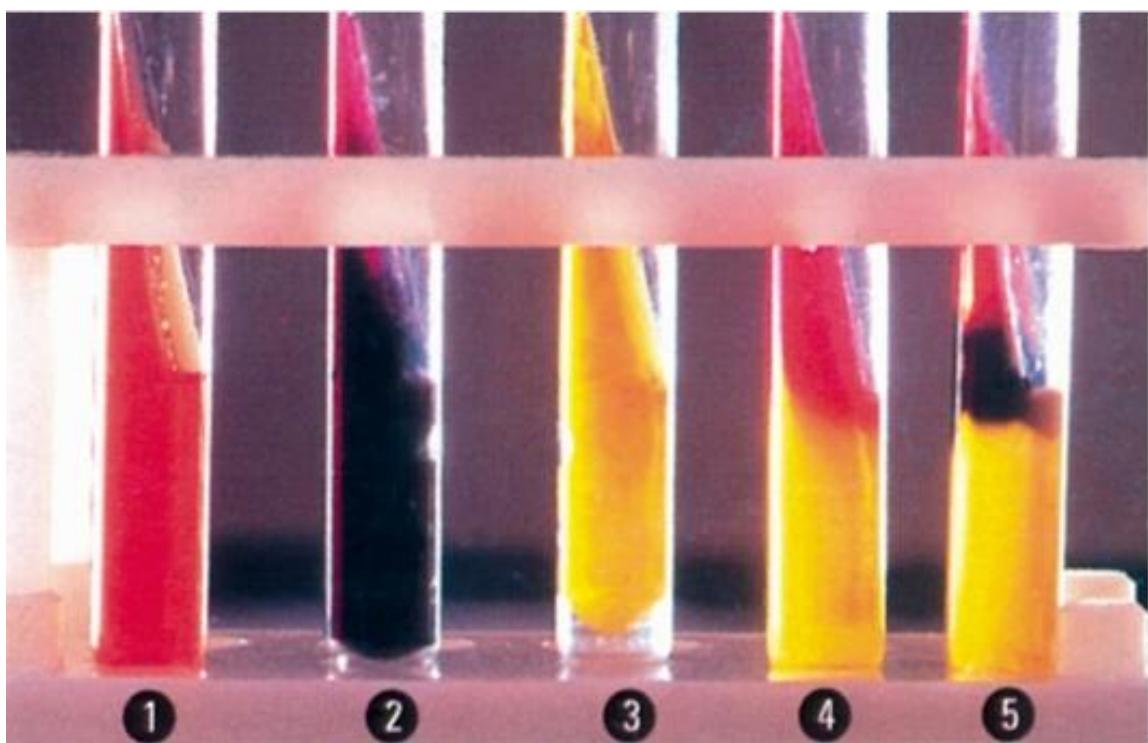


Рис. 4.3 б. Дифференциально-диагностические среды. Рост представителей семейства *Enterobacteriaceae* на среде Клиглера: 1 - среда до посева; 2 - *Salmonella*; 3 - *Escherichia*; 4 - *Shigella*; 5 - *Salmonella Typhi*

Микроаэрофилы, нуждающиеся в пониженной концентрации кислорода, культивируют в атмосфере 5% в специальных CO₂-инкубаторах или же посевы помещают в эксикаторы, в которых устанавливают горящую свечу.

Облигатные анаэробы для своего роста и размножения требуют исключения доступа кислорода воздуха. Этого достигают следующими мерами:

- добавлением к питательным средам редуцирующих кислород веществ - тиогликолевой, аскорбиновой кислот;
- освобождением от кислорода воздуха жидких питательных сред путем их кипячения с последующим плотным закупориванием сосудов, в которые налиты среды, резиновыми пробками;
- использованием поглотителей кислорода, помещая их в герметически закрываемые емкости - «Газпаки»; этот метод используют для культивирования аэротолерантных бактерий;
- механическим удалением кислорода воздуха с последующим заполнением емкости инертным газом (для этих целей используют анаэростаты и анаэробные боксы).

Время культивирования зависит от времени генерации. Большинство бактерий культивируют для получения видимого роста в течение 18-48 ч. Для культивирования возбудителя коклюша требуется 5 сут, а для *M. tuberculosis* - 3-4 нед. - Освещение.

Для выращивания фототрофных микроорганизмов необходим свет. Некоторые условно патогенные микробактерии в зависимости от освещенности образуют пигмент, который используют при их идентификации. Культивирование абсолютных внутриклеточных паразитов, бактерий, относящихся к родам *Rickettsia*, *Chlamydia*, осуществляют на культурах клеток или в организме животных и членистоногих, а также на куриных эмбрионах.

4.3. СТРОЕНИЕ И РЕПЛИКАЦИЯ ГЕНОМА БАКТЕРИЙ

Наследственную функцию в бактериальной клетке выполняет ДНК. Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепочек. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара дезоксирибозы и фосфатной группы. Азотистые основания представлены пуринами (аденином, гуанином) и пиримидинами (тимином, цитозином). Каждый нуклеотид обладает полярностью. У него имеется дезоксирибозный 3'-конец и фосфатный 5'-конец. Нуклеотиды соединяются в полинуклеотидную цепочку посредством фосфодиэфирных связей между 5'-концом одного нуклеотида и 3'-концом другого (рис. 4.4). Соединение цепей обеспечивается водородными связями между комплементарными азотистыми основаниями: аденина с тимином, гуанина с цитозином.

Наследственная информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов в ДНК, которые определяют последовательность аминокислот в белке. Каждому белку соответствует определенный ген - дискретный участок ДНК, отличающийся специфичной последовательностью нуклеотидов. Совокупность всех генов называется геномом (генотипом), а внешнее проявление генома - фенотипом. Размеры генома определяются количеством нуклеотидных пар оснований.

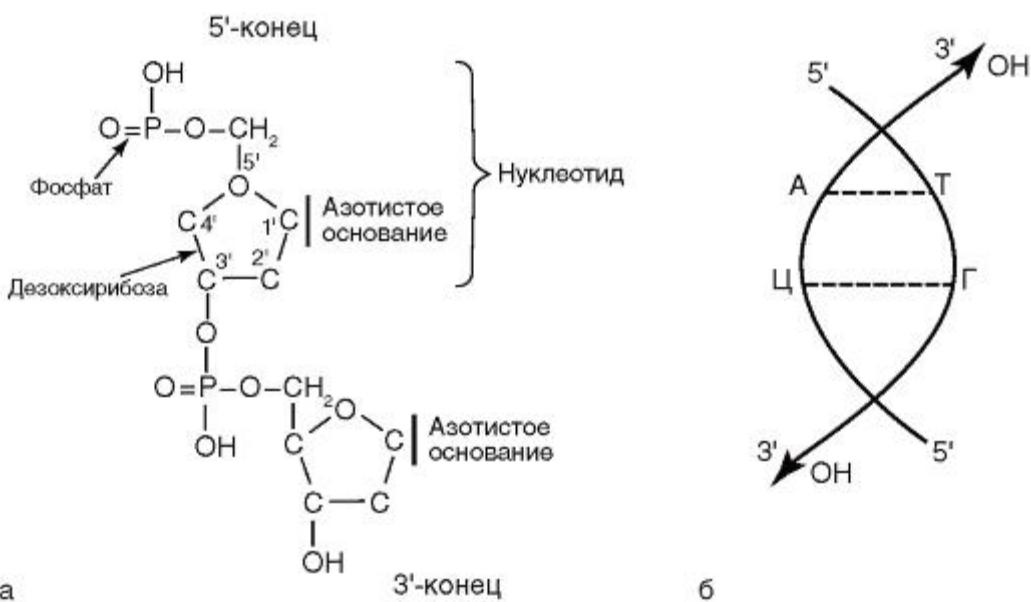


Рис. 4.4. Строение ДНК и ее элементов

Бактериальный геном состоит из генетических элементов, способных к самостоятельной репликации (воспроизведению), - репликонов. Репликонами являются бактериальная хромосома и плазиды. Геном бактерий имеет гаплоидный набор генов.

Бактериальная хромосома состоит из одной двухцепочечной молекулы ДНК. Она может быть в виде одной кольцевой молекулы ДНК, как у *E. coli*, или в виде линейной ДНК (*B. burgdorferi*). У некоторых бактерий (*V. cholerae*, *Brucella spp.*) имеются две кольцевые хромосомы. Бактериальная хромосома формирует нуклеоид бактериальной клетки и кодирует жизненно важные для бактериальной клетки функции.

Плазиды - двухцепочечные молекулы ДНК размером от 10^3 до 10^6 нуклеотидных пар, кольцевой или линейной формы. Плазиды кодируют не основные для жизнедеятельности бактериальной клетки функции, но придающие бактерии преимущества при попадании в неблагоприятные условия существования. Некоторые плазиды: *трансмиссивные*, способны передаваться из одной клетки в другую, иногда даже принадлежащую иной таксономической единице. Особое значение в медицинской микробиологии имеют плазиды, обеспечивающие устойчивость бактерий к антибиотикам,

которые получили название R-плазмид, и плазмиды, обеспечивающие продукцию факторов патогенности, способствующие развитию инфекционного процесса в макроорганизме.

R-плазмиды (от англ. *resistance* - «противодействие») содержат гены, детерминирующие синтез ферментов, разрушающих антибактериальные препараты (например, антибиотики). В результате наличия такой плазмиды бактериальная клетка становится устойчивой (резистентной) к действию целой группы лекарственных веществ, а иногда и к нескольким препаратам. Многие R-плазмиды являются трансмиссивными: распространяясь в популяции бактерий, они делают ее недоступной к воздействию антибактериальных препаратов (рис. 4.5). Бактериальные штаммы, несущие R-плазмиды, очень часто являются этиологическими агентами внутрибольничных инфекций (см. главу 15).

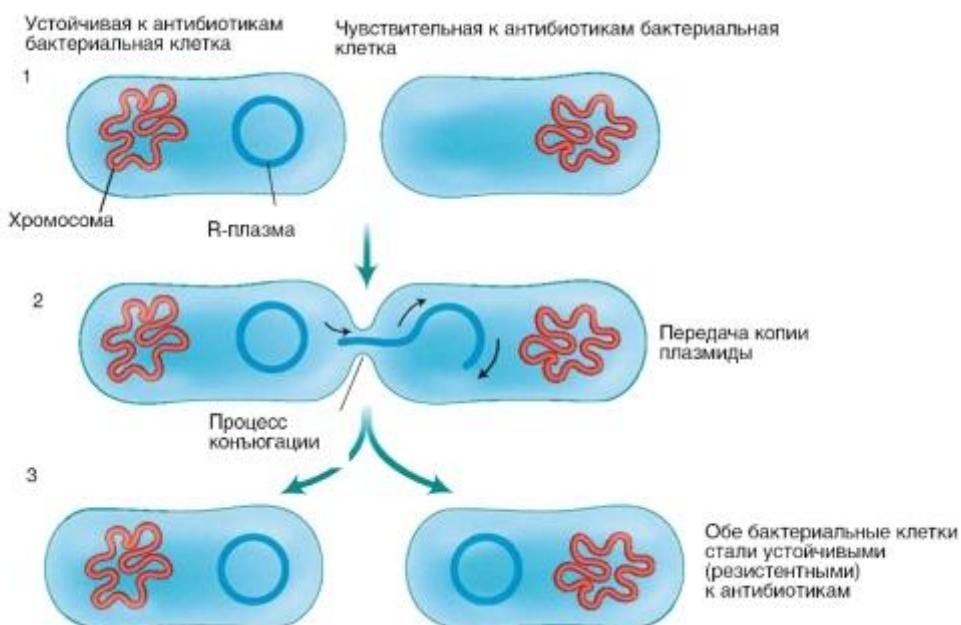


Рис. 4.5. Передача R-плазмиды между бактериальными клетками

Плазмиды, детерминирующие синтез факторов патогенности, в настоящее время обнаружены у многих бактерий, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний человека. Репликация плазмид происходит независимо от хромосомы с участием того же набора ферментов, который осуществляет репликацию бактериальной хромосомы.

Перед репликацией матричная двухцепочечная ДНК должна быть расплетена на отдельные цепи, что осуществляется при участии специальных ферментов, в частности *ДНК-гиразы*. Синтез новых цепей ДНК осуществляется ферментом *ДНК-полимеразой*. ДНК-полимераза способна присоединять комплементарные матрице нуклеотиды к свободному 3'-концу растущей цепи. Именно поэтому для реакции полимеризации нуклеотидов на матрице родительской цепи полимеразе требуется затравка - *праймер* (от англ. *primer* - «запал»). Праймер представляет собой короткую нуклеотидную цепочку РНК, комплементарную матричной цепи, со свободным 3'-концом. Достраивание осуществляется присоединением к свободной гидроксильной группе 3'-конца затравки нового нуклеотида. Синтез ДНК начинается с синтеза РНК. РНК-затравку для синтеза ДНК образует специальный фермент, способный инициировать синтез РНК по одноцепочечной ДНК матрицы при отсутствии затравки. После того как цепь ДНК начала синтезироваться, РНК-затравка удаляется, а образуемые бреши застраиваются ДНК-полимеразой с высокой точностью. Механизм синтеза ДНК составляет основу важного диагностического метода - *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) которая подробно рассмотрена в главе 9.

4.4. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ГРИБОВ И ПРОСТЕЙШИХ

Грибы растут в широких диапазонах температур (оптимально - при 25-30 °C), имеют половой и бесполый способы размножения, поэтому они широко распространены в окружающей среде, особенно в почве. Вместе с сине-зелеными водорослями они образуют *симбиоз* в виде *лишайника*. В этом симбиозе грибы поглощают воду и растворимые в ней вещества, а сине-зеленые водоросли поставляют грибам органические соединения. Другой вид взаимоотношений - *микориза*, т.е. симбиоз грибов и корней высших растений.

Грибы культивируют в течение нескольких суток на сусле-агаре или жидком сусле, средах Сабуро, Чапека и др. Для этой цели можно использовать лабораторных животных.

Некоторые грибы обладают *диморфизмом*, т.е. способностью образовывать нитчатые и дрожжевые формы в зависимости от условий роста. Дрожжеподобные формы часто образуются *in vivo* (при инфицировании человека грибами).

Простейшие имеют органы движения (жгутики, реснички, псевдоподии), питания (пищеварительные вакуоли) и выделения (сократительные вакуоли). По типу питания они могут быть *гетеротрофами* или *аутотрофами*, а по отношению к кислороду - *аэробами* или *факультативными анаэробами*. Размножаются бесполым и половым путями. Некоторые простейшие имеют сложный жизненный цикл, сопровождаемый сменой форм развития (полового и бесполого размножения), и образуют цисты.

Многие простейшие (дизентерийная амеба, лямблии, трихомонады, лейшмания, балантидии) могут расти на питательных средах, содержащих нативные белки и аминокислоты. Для их культивирования используют культуры клеток (тканей), куриные эмбрионы и лабораторных животных.

4.5. ФИЗИОЛОГИЯ ВИРУСОВ И ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

Вирусы - облигатные внутриклеточные паразиты: размножаются только в цитоплазме или ядре инфицированных клеток. Взаимодействие вируса с инфицированной клеткой может приводить к различным последствиям:

- разрушению клетки (*некрозу* или *апоптозу* по типу программированной клеточной гибели), в результате чего наблюдается *цитопатический эффект* - клетки округляются, отделяются от соседних клеток, образуя многоядерные гигантские клетки, вакуоли и включения;

- латентной инфекции, когда вирус находится внутри клетки, но не разрушает ее или трансформирует клетку организма в раковую клетку.

Различают три типа взаимодействия вируса с клеткой: продуктивный, abortивный и интегративный.

Продуктивный тип происходит в результате размножения вируса, т.е. его репродукции, завершающейся воспроизведением вирусного потомства - многочисленных вирионов.

Продуктивный тип осуществляется в несколько стадий (рис. 4.6), таких как:

- адсорбция вириона на клетке;

- проникновение вириона в клетку, «раздевание» и высвобождение вирусного генома (стадия *депротеинизации* - в клетке вирус лишается многих своих белков); конечными продуктами депротеинизации могут быть нуклеиновая кислота, нуклеопротеид (нуклеокапсид) или сердцевина вириона;

- синтез вирусных компонентов;

- сборка реплицированной нуклеиновой кислоты и новых капсидных белков;

- выход вирионов из клетки.

В результате зараженные клетки гибнут (*цитоцидное*, или взрывное, действие, вызванное простыми вирусами). Сложные вирусы выходят из клеток почкованием, не разрушая их (*нецитоцидное* действие).

Абортивный тип не завершается образованием новых вирионов, поскольку инфекционный процесс в клетке прерывается на одном из этапов.

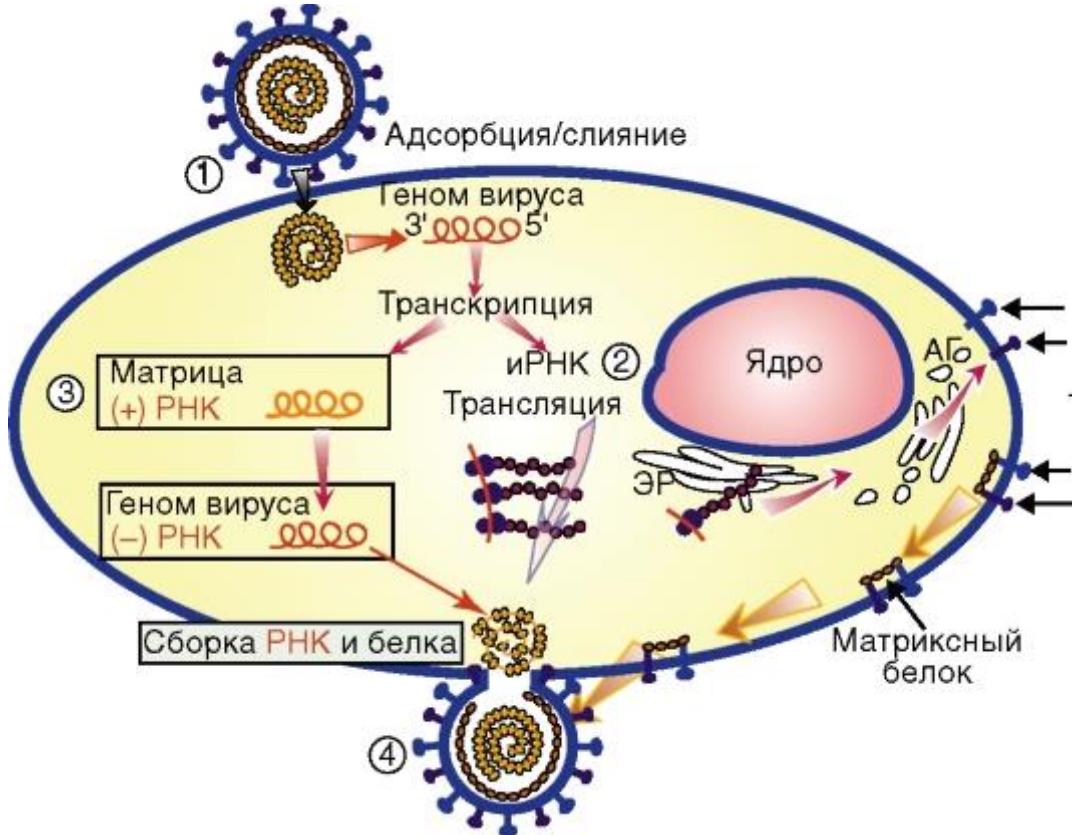


Рис. 4.6. Репродукция минус-однонитевой РНК вируса (парамиксовируса). Вирус связывается гликопротеинами своей оболочки с клеткой и сливается с плазмалеммой (1). С геномной минус-нити РНК-вируса транскрибируются: неполные плюс-нити РНК, являющиеся иРНК (2) для отдельных белков; полная минус-нить РНК - матрица для синтеза геномной минус-нити РНК вируса (3). Нуклеокапсид связывается с матрикным белком и гликопротеиномодифицированной плазмалеммой. Вирионы этого сложного вируса выходят почкованием (4)

Интегративный тип, или вирогения, характеризуется встраиванием (интеграцией) вирусной ДНК в видеопровируса в хромосому клетки и их сосуществованием (совместной репликацией). Провирус реплицируется в составе хромосомы и переходит в геном дочерних клеток. Под влиянием некоторых факторов провирус может исключаться из хромосомы клетки и переходить в автономное состояние с воспроизведением потомства - *вирионов*.

Культивирование вирусов

Вирусы культивируют путем заражения лабораторных животных, куриных эмбрионов и культур клеток (тканей).

Присутствие вируса в исследуемом материале определяют с помощью методов индикации и идентификации. *Индикация вирусов*, т.е. неспецифическое обнаружение факта инфицирования, основана на выявлении биологических свойств вирусов и особенностей их взаимодействия с чувствительными клетками. *Идентификация* означает установление вида или типа вируса. Она осуществляется в основном с помощью реакций иммунитета или молекулярно-генетических методов (см. главу 9).

Лабораторных животных (белых мышей, хомячков, кроликов, обезьян и др.) заражают вирусодержащим материалом различными способами в зависимости от тропизма вирусов (подкожно, внутримышечно, интраназально, интрацеребрально и т. д.). Наличие вирусов выявляют по развитию у животных клинических признаков заболевания, патоморфологическим изменениям органов и тканей, а также на основании *реакции гемагглютинации* (РГА) с вирусодержащим материалом. РГА основана на способности многих вирусов склеивать (агглютинировать) эритроциты своими гликопротеиновыми шипами (гемагглютининами).

Куриные эмбрионы (5-12-дневные) заражают исследуемым материалом в различные полости и ткани зародыша. Свидетельством репродукции вирусов в куриных эмбрионах являются:

- специфические поражения оболочек и тела эмбриона;
- гибель эмбриона;
- положительная РГА с вирусодержащей жидкостью, полученной из полостей зараженного зародыша.

Часто вирусы культивируют на культуре клеток. Изолированные клетки, полученные из различных органов и тканей человека, животных, птиц и других биологических объектов, размножают на искусственных питательных средах в специальной лабораторной посуде. Широко распространены культуры клеток из эмбриональных и опухолевых (злокачественно перерожденных) тканей, обладающих по сравнению с нормальными клетками взрослого организма более активной способностью к росту и размножению. Культуру клеток выращивают в специальной лабораторной посуде (пробирках, флаконах, матрасах) или в реакторах для получения биотехнологической продукции. При этом используют сложные питательные среды, содержащие необходимые для роста клеток аминокислоты и другие компоненты. Для подавления роста посторонней микрофлоры в среды для культивирования клеток добавляют антибиотики.

По свойствам жизнеспособных генераций культуры клеток подразделяют:

- на первичные, или первично-трипсинизированные;
- перевиваемые, или стабильные;
- полуперевиваемые.

Первичные культуры клеток размножаются только в первых генерациях, т.е. выдерживают не более 5-10 пассажей после выделения из тканей. Их получают при обработке кусочков тканей (эмбриональных, опухолевых или нормальных) протеолитическими ферментами, разрушающими межклеточные связи в тканях и органах с образованием изолированных клеток.

Перевиваемые культуры клеток способны размножаться в лабораторных условиях неопределенно длительный срок (десятки лет), т.е. выдерживают многочисленные пассажи. Их получают преимущественно из опухолевых или эмбриональных тканей, обладающих большой потенцией роста.

Полуперевиваемые культуры клеток имеют ограниченную продолжительность жизни и выдерживают 40-50 пассажей.

О репродукции вирусов в культуре клеток, зараженных вирусодержащим материалом, можно судить на основании:

- цитопатогенного действия (ЦПД) вирусов в виде морфологических изменений клеток;
- образования внутриклеточных включений;
- образования бляшек;

- реакций гемадсорбции и РГА, цветовой реакции. Характерные цитоплазматические включения формируются в клетках, инфицированных вирусами натуральной оспы (тельца Гварниери), бешенства (тельца Бабеша-Негри), а внутриядерные включения - при заражении адено-вирусами или вирусами герпеса. *Бляшки*, или негативные колонии, представляют собой ограниченные участки разрушенных вирусами клеток в сплошном монослое культуры клеток, культивируемых на питательной среде под агаровым покрытием, содержащим краситель, окрашивающий только живые клетки (рис. 4.7). Они видны невооруженным глазом в виде светлых пятен на фоне окрашенного монослоя живых клеток. Каждая бляшка образуется потомством одного вириона. Однако не все вирусы могут вызывать цитопатический эффект, тогда их выявляют другими методами (реакцией гемадсорбции и др.).

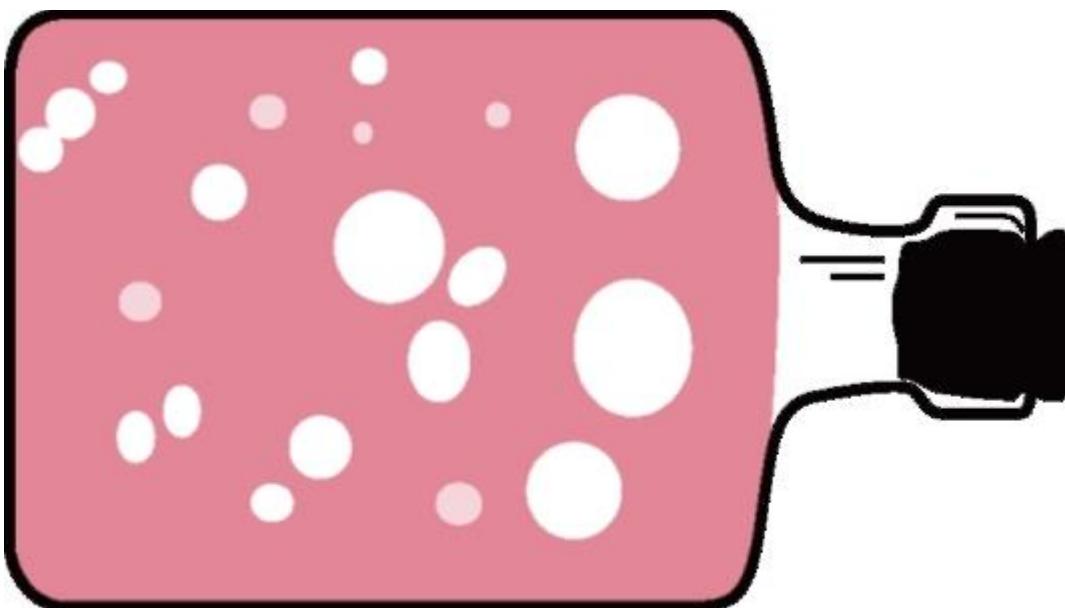


Рис. 4.7. Образование бляшек в культуре клеток, зараженных вирусом

Реакция гемадсорбции основана на способности культур клеток, инфицированных вирусами, адсорбировать на своей поверхности эритроциты.

РГА основана на способности некоторых вирусов вызывать *агглютинацию* (склеивание) эритроцитов за счет своих гликопротеиновых шипов - гемагглютининов.

Цветовая реакция регистрируется по цвету индикатора питательной среды для культур клеток. При репродукции вирусов нормальный метаболизм клеток нарушается (клетки гибнут) и среда сохраняет свой первоначальный цвет. Если же вирусы не размножаются в культуре клеток, то клетки, оставаясь жизнеспособными, в процессе метаболизма выделяют кислые продукты, изменяющие pH среды и, соответственно, цвет индикатора.

4.6. БАКТЕРИОФАГИ (ВИРУСЫ БАКТЕРИЙ)

Бактериофаги (от слова «бактерия» и греч. *phagos* - «пожирающий») - вирусы бактерий, вызывающие их лизис (разрушение) или изменяющие их свойства. Их впервые обнаружили микробиологи Ф. Туорт (1915) в Англии и Ф. Д'Эрель (1917) во Франции. Бактериофаги могут поражать не только бактерии, но и грибы, простейшие, поэтому их также называют фагами.

По степени специфичности различают бактериофаги:

- поливалентные, взаимодействующие с родственными видами бактерий;
- моновалентные, взаимодействующие с бактериями определенного вида;

- типовые, взаимодействующие с отдельными типами (вариантами) данного вида бактерий.

Бактериофаги состоят из белка - капсида, имеющего один тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК, одноили двунитевой). Различают бактериофаги с длинным отростком, имеющие сокращающийся или не сокращающийся чехол, а также бактериофаги с короткими отростками, с аналогами отростков, без отростков и нитевидные (рис. 4.8).

Бактериофаги, имеющие форму сперматозоида, достигают длины до 200 нм и состоят из хвостового отростка и головки икосаэдрического типа, содержащей нуклеиновую кислоту. Хвостовой отросток имеет внутри трубку (стержень), сообщающуюся с головкой, а снаружи - чехол отростка, заканчивающийся шестиугольной базальной пластинкой с шипами, от которых отходят фибриллы (нити). В зависимости от жизненного цикла бактериофаги могут быть вирулентными (литическими) или умеренными.

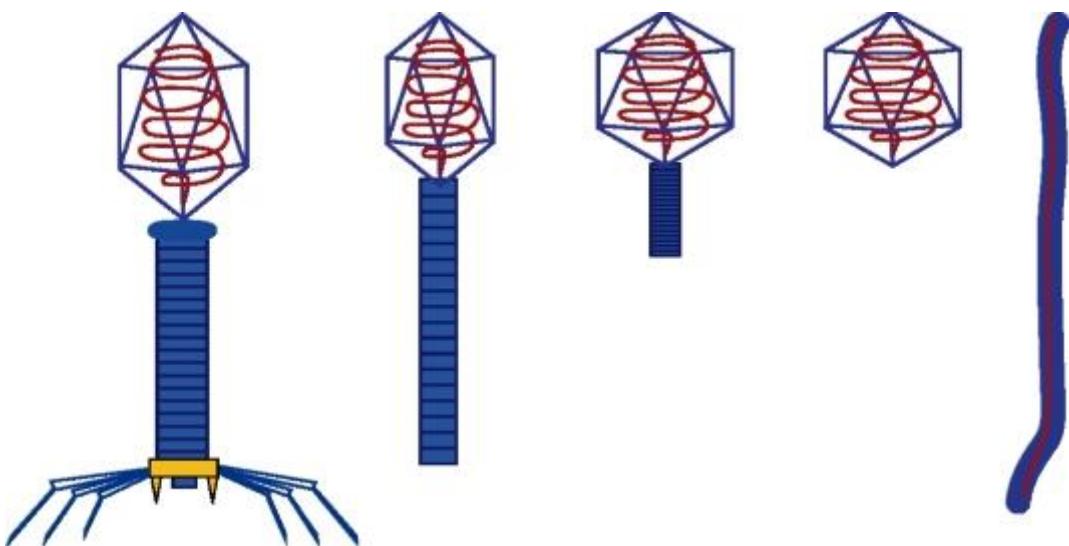


Рис. 4.8. Типы фагов

Вирулентные (литические) бактериофаги для внедрения в бактерию адсорбируются на специфических рецепторах клетки, в том числе на ЛПС, липопротеине, тейхоевых кислотах, протеинах или даже на пиях. Специфичность рецепторов означает, что бактериофаг может инфицировать только определенные бактерии. Попав в бактерию, бактериофаги репродуцируются, формируя 200-500 фаговых частиц, и вызывают гибель бактерии (*продуктивный*, или *литический*, тип взаимодействия). Бактериофаги с сокращающимся чехлом хвостового отростка адсорбируются на клеточной стенке с помощью фибрилл хвостового отростка. Чехол хвостового отростка сокращается, и стержень с помощью ферментов (лизоцима) как бы просверливает оболочку клетки. Через канал трубы бактериофага нуклеиновая кислота инъецируется из головки в бактериальную клетку, а капсид бактериофага остается снаружи бактерии. Нуклеиновая кислота бактериофага направляет синтез ферментов бактериофага, инактивируя ДНК и РНК хозяина. Нуклеиновая кислота бактериофага реплицируется и направляет синтез новых белков капсида. Происходит самосборка капсида вокруг фаговой нуклеиновой кислоты и формирование бактериофагов, выходящих из бактерии в результате ее лизиса, выталкивания или в некоторых случаях - почкованием.

Умеренные бактериофаги взаимодействуют с бактериями по продуктивному или интегративному типу (рис. 4.9). *Продуктивный тип* умеренного фага, как и у вирулентных фагов, заканчивается лизисом бактерий. При *интегративном типе* ДНК умеренного фага встраивается в хромосому бактерии, реплицируется синхронно с геномом бактерии, не вызывая ее лизиса (передается при делении бактерии). ДНК фага, встроенная в хромосому бактерии, называется *профагом*, культура бактерий - *лизогенной*, а сам процесс -

лизогенией (от греч. *lysis* - «разложение» и *genea* -«происхождение»). При лизогении в результате «выключения» фаговых генов репрессором, кодируемым одним геном фага, фаги не образуются.



Рис. 4.9. Пути развития умеренного фага

Профаги могут спонтанно или под действием индуцирующих агентов (УФ-лучей, митомицина С и др.) дерепрессироваться, исключаясь из хромосомы. Этот процесс заканчивается продукцией фагов (индукцией профага) и лизисом бактерий. Некоторые профаги придают бактерии новые свойства в результате наличия в их геноме бактериальных генов, что получило название *фаговой конверсии* (от лат. *conversio* - «превращение»). Например, наличие профага в дифтерийной палочке обусловливает ее способность продуцировать дифтерийный экзотоксин.

Бактериофаги применяют для профилактики и лечения инфекций, а также для диагностики (например, для фаготипирования в целях выявления источника инфекции). Так, с лечебной целью применяют различные бактериофаги в зависимости от вида и типа возбудителя (стафилококковый поливалентный, стрептококковый, дизентерийный поливалентный, протейный и др.). Кроме этого бактериофаги используют в генетических исследованиях.

Фаготипирование - один из методов эпидемиологического маркирования, применяется для выявления источника инфекции. Выделение бактерий одного фаговара от разных больных указывает на общий источник их заражения. Для определения фаговара (фаготипа) бактерий на чашку Петри с плотной питательной средой, засеянной чистой культурой возбудителя в виде газона, наносят капли различных диагностических типоспецифических фагов. Бактерии, чувствительные к фагу, лизируются (образуется стерильное пятно, бляшка, или так называемая *негативная колония фага*).

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите тип питательной среды, который используют для изучения биохимических свойств бактерий.
2. Назовите бактерии, для культивирования которых используют анаэростат.
3. Назовите процесс получения бактериями энергии, при котором образуются кислоты, спирты, газы.
4. Характер роста бактерий на питательных средах определяется свойствами.
5. Назовите оптимальную температуру роста мезофилов.
6. Какая генетическая структура обеспечивает распространение антибиотикоустойчивости в популяции бактерий?
7. При каком типе взаимодействия вируса и клетки происходит образование нового поколения вирионов?
8. Назовите тип бактериофагов, которые вызывают полный лизис бактерий.
9. Отметьте объекты, на которых культивируют вирусы:
 - а) куриные эмбрионы;
 - б) лабораторные животные;
 - в) культуры клеток;
 - г) сложные питательные среды.

ГЛАВА 5. ЭКОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ - МИКРОЭКОЛОГИЯ

5.1. РАСПРОСТРАНЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

Многочисленные микроорганизмы заселяют почву и воду, участвуя в круговороте веществ в природе, уничтожая остатки погибших животных и растений, повышая плодородие почвы и поддерживая устойчивое равновесие в биосфере. Многие из них формируют *нормальную микрофлору* человека, животных и растений, выполняя полезные функции для своих хозяев.

Круговорот углерода. Микроорганизмы, разлагая ткани отмерших растений и животных, участвуют в круговороте углерода, выделяя CO_2 . При аэробном разложении органических веществ образуются CO_2 и вода, а при анаэробном брожении - кислоты, спирты и CO_2 .

Круговорот азота. Клубеньковые бактерии и свободноживущие микроорганизмы почвы связывают атмосферный азот. Органические соединения растительных, животных и бактериальных остатков минерализуются микроорганизмами почвы, превращаясь в соединения аммония. Процесс образования аммиака при разрушении белка бактериями (псевдомонадами, протеями, бациллами, клостридиями) получил название *аммонификации*, или минерализации, азота. При аэробном распаде белков образуются аммиак, сульфаты, диоксид углерода и вода, при анаэробном - аммиак, амины, диоксид углерода, органические кислоты, индол, скатол, сероводород. Уробактерии расщепляют мочевину до аммиака, диоксида углерода и воды. Аммонийные соли, образующиеся при ферментации бактериями органических соединений, используются высшими зелеными растениями. Но наиболее усвояемыми для растений являются нитраты - азотнокислые соли, образующиеся при распаде органических веществ в процессе окисления

аммиака до азотистой, а затем до азотной кислоты. Этот процесс называется *нитрификацией*, а микроорганизмы, его вызывающие, - *нитрифицирующими*.

Микрофлора почвы. Микроорганизмы участвуют в почвообразовании и самоочищении почвы, в кругообороте в природе азота, углерода и других элементов. В почве, помимо бактерий, обитают грибы, простейшие и лишайники, представляющие собой симбиоз грибов с цианобактериями. На поверхности почвы микроорганизмов относительно мало из-за губительного действия УФ-лучей, высушивания и других факторов. Пахотный слой почвы толщиной 10-15 см содержит наибольшее количество микроорганизмов. По мере углубления количество микроорганизмов уменьшается вплоть до их исчезновения на глубине 3-4 м. Состав микрофлоры почвы зависит от ее типа и состояния, температуры, влажности, уровня pH и т. д.

В почве живут спорообразующие палочки родов *Bacillus* и *Clostridium*. Непатогенные бациллы (*Bac. megaterium*, *Bac. subtilis* и др.), наряду с псевдомонадами, протеем и некоторыми другими бактериями, являются аммонифицирующими, составляя группу гнилостных бактерий, осуществляющих минерализацию органических веществ. Почва является также местом обитания азотфикссирующих бактерий, усваивающих молекулярный азот (*Azotobacter*, *Azomonas*, *Mycobacterium*, цианобактерии и др.). В виде спор в почве могут длительно сохраняться (а некоторые даже размножаться) патогенные спорообразующие палочки (возбудители сибирской язвы, ботулизма, столбняка, газовой гангрены). Представители семейства кишечных бактерий: кишечная палочка, возбудители брюшного тифа, сальмонеллезов и дизентерии, попав в почву с фекалиями, отмирают. Обнаружение бактерий группы кишечной палочки (килиформных бактерий) в значительных количествах является показателем загрязнения почвы фекалиями человека и животных и свидетельствует о ее санитарно-эпидемиологическом неблагополучии из-за возможности передачи возбудителей кишечных инфекций.

В почве также находятся простейшие и многочисленные грибы, токсины которых, накапливаясь в продуктах питания человека, вызывают интоксикации - *микотоксикозы*.

Микрофлора воды активно участвует в процессе самоочищения от органических отходов. Утилизация органических отходов связана с деятельностью постоянно обитающих в воде микроорганизмов, составляющих *аутохтонную микрофлору*. В пресных водоемах находятся различные бактерии: палочковидные (псевдомонады, аэромонады и др.), кокковидные (микрококки), извитые и нитевидные (актиномицеты). На дне водоемов, в иле, увеличивается количество анаэробов. При загрязнении воды органическими веществами появляется большое количество непостоянных (*аллохтонных*) представителей ее микрофлоры, которые исчезают в процессе самоочищения воды.

Вода - фактор передачи возбудителей многих инфекционных заболеваний. Вместе с загрязненными ливневыми, талыми и сточными водами в озера и реки попадают представители нормальной микрофлоры человека и животных (кишечная палочка, цитробактер, энтеробактер, энтерококки, клостридии) и возбудители кишечных инфекций (брюшного тифа, паратифов, дизентерии, холеры, лептоспироза, энтеровирусных инфекций, криптоспоридиоза и др.). Некоторые возбудители могут даже размножаться в воде (холерный вибрион, легионеллы).

Вода артезианских скважин практически не содержит микроорганизмов, так как они задерживаются верхними слоями почвы. Вода океанов и морей содержит многочисленные микроорганизмы, в том числе архебактерии, светящиеся и галофильтные (солелюбивые) бактерии, например, галофильтные вибрионы, обитающие в моллюсках и рыbach, при употреблении которых в пищу возможно развитие пищевой токсикоинфекции.

Микрофлора воздуха состоит из микроорганизмов, попавших в воздушную среду из почвы, воды, а также с поверхности тела, из дыхательных путей и с каплями слюны человека

и животных. Бактериальная обсемененность закрытых помещений зависит от условий уборки помещения, уровня освещенности, количества людей в помещении, частоты проветривания и других факторов.

Воздух - фактор передачи инфекций дыхательных путей, при которых возбудитель передается воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем. Солнечные лучи и другие факторы способствуют гибели микрофлоры воздуха. Для снижения бактериальной обсемененности воздуха проводят влажную уборку помещения в сочетании с вентиляцией и очисткой (фильтрацией) поступающего воздуха. Применяют также аэрозольную дезинфекцию и обработку помещений лампами УФ-излучения (например, в микробиологических лабораториях и операционных блоках).

Микрофлора бытовых и медицинских объектов. В бытовых объектах встречаются микроорганизмы почвы, воды, воздуха, растений, выделений человека и животных. В формировании микрофлоры объектов медицинских учреждений принимает участие патогенная и условно патогенная микрофлора, выделяемая от больных или медицинского персонала, а также привносимая с перевязочным или другими материалами, лекарственными препаратами и т. д. В увлажненных местах (душевых, ванных, водосточных трубах, раковинах и др.) могут размножаться возбудители сапронозных и оппортунистических инфекций: легионеллы, аэромонады, псевдомонады, клебсиеллы, протеи.

5.2. МИКРОФЛORA ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

5.2.1. МИКРОФЛORA ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Человек заселен (колонизирован) примерно 1000 видами микроорганизмов, составляющими его нормальную микрофлору, в виде сообщества (микробиоценоза) массой около 2 кг, содержащего 1014 особей (наше тело содержит только приблизительно 1013 клеток!), причем преобладают облигатные анаэробы. Микроорганизмы находятся в состоянии равновесия (эубиоза) друг с другом и организмом человека. Большинство из них являются *комменсалами*, не причиняющими вреда человеку. В норме микроорганизмы отсутствуют в легких, матке и внутренних органах. Различают постоянную и транзиторную микрофлору. *Постоянная микрофлора* (резидентная, индигенная, или автохтонная) представлена микроорганизмами, постоянно присутствующими в организме. *Транзиторная микрофлора* (непостоянная, или аллохтонная) не способна к длительному существованию в организме.

Представители нормальной микрофлоры слизистых оболочек заключены в экзополисахаридно-муциновый матрикс, образуя биологическую пленку, устойчивую к различным воздействиям.

Кожу колонизируют грамположительные бактерии (пропионибактерии, коринеформные бактерии, эпидермальные стафилококки, микроплакокки, стрептококки, пептострептококки), а также некоторые грамотрицательные бактерии (рода *Acinetobacter* и др.) и дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*. Реже встречается транзиторная микрофлора: *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes* и др.

Конъюнктивы содержат небольшое количество коринеформных бактерий и стафилококков в связи с действием лизоцима и других бактерицидных факторов слезной жидкости.

Верхние дыхательные пути содержат бактероиды, коринеформные бактерии, гемофильтные палочки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, нейссерии, пептококки, пептострептококки и др. Трахея, бронхи и альвеолы обычно стерильны.

Полость рта. Ассоцианты нормальной микрофлоры и продукты их жизнедеятельности образуют зубной налет (бляшки). В 1 мл слюны обитает до 108 бактерий, чему способствуют

остатки пищи во рту, благоприятная температура (37 °С) и щелочная реакция среды. Анаэробов больше, чем аэробов, в 10 раз и более. Преобладают бактерии: бактероиды, превотеллы, порфиromонады, бифидобактерии, эубактерии, фузобактерии, лактобактерии, актиномицеты, гемофильные палочки, лептотрихии, нейссерии, стрептококки, стафилококки, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, спирохеты и др. Обнаруживают также грибы рода *Candida* и простейшие (*Entamaeba gingivalis*, *Trichomonas tenax*). В развитии зубной бляшки сначала участвуют стрептококки, связывающиеся со слюнными рецепторами (муцином, богатым пролином протеином, а-амилазой, слюнным агглютинином) на пелликуле, покрывающей зубную поверхность. Позднее связываются и коагregируют другие бактерии (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella denticola*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Capnocytophaga spp.*, *Actinomyces spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др.). Состав микрофлоры полости рта регулируется механическим действием слюны и языка: микроорганизмы смываются слюной со слизистой оболочки и зубов. Антибактериальные пептиды и антитела (АТ) - секреторный иммуноглобулин A (IgA) - подавляют адгезию посторонних микроорганизмов к эпителиоцитам.

Пищевод практически не содержит микроорганизмов.

Желудок содержит лактобациллы, дрожжи, единичные кокки и грамотрицательные бактерии. Концентрация бактерий составляет менее 103 клеток на 1 мл, так как желудочный сок имеет низкое значение рН, неблагоприятное для многих микроорганизмов. Желудок в норме - это своеобразная стерилизационная камера (соляная кислота, пепсиноген - предшественник пепсина и др.), подавляющая патогенные микроорганизмы. При гастритах, язвенной болезни желудка обнаруживают изогнутые бактерии рода *Helicobacter*, являющиеся этиологическими факторами многих патологических процессов (гастритов, язв, опухолей).

В тонкой кишке находится 104-107 микроорганизмов на 1 мл содержимого. Здесь обнаруживают бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, эубактерии, энтерококки, анаэробные кокки, порфиromонады, превотеллы.

Толстая кишка содержит больше бактерий (1010-1012 на 1 г фекалий), чем тонкая. Около 95% всех видов микроорганизмов составляют анаэробные бактерии.

Основными представителями микрофлоры толстой кишки являются:

- анаэробные грамположительные палочки (бифидобактерии, лактобациллы, эубактерии), грамположительные спорообразующие анаэробные палочки (клостридии перфингенс и др.) и энтерококки;
- анаэробные грамположительные кокки (пептострептококки, пептококки);
- анаэробные грамотрицательные палочки (бактероиды, превотеллы), факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки (бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: кишечные палочки, цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, протей и др.);
- метанококки и другие метанопродуцирующие археи (архебактерии).

В меньших количествах обнаруживают фузобактерии, порфиromонады, пропионибактерии, вейлонеллы, стафилококки, синегнойная палочка, грибы рода *Candida* и некоторые простейшие.

Рост посторонней микрофлоры снижается в результате антагонистических свойств нормальной микрофлоры и блокирующего действия секреторного IgA и антибактериальных пептидов. У младенцев угнетающим действием также обладает лактоферрин, поступающий с грудным молоком матери.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта новорожденных. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) новорожденного стерilen, но уже через сутки он заселяется микроорганизмами, попадающими ребенку от матери, медицинского персонала и окружающей среды. Через 48 ч после рождения общее количество бактерий достигает 109

клеток и более в 1 г фекалий: происходит заселение кишечника лактобактериями, энтеробактериями, стафилококками, энтерококками, вслед за которыми появляются анаэробы (бифидобактерии и бактериоиды).

На 9-10-е сутки жизни в кишечнике начинают преобладать бифидобактерии, составляющие впоследствии основу бактериального пейзажа.

Мочеполовая система. Почки, мочеточники, мочевой пузырь, матка, простата обычно стерильны. Микрофлора наружных половых органов представлена эпидермальными стафилококками, коринеформными бактериями, зеленящими стрептококками, сапрофитическими микобактериями (*Mycobacterium smegmatis*), кандидами и энтеробактериями.

Влагалище содержит лактобактерии, бифидобактерии, бактериоиды, пропионибактерии, порфириномонады, превотеллы, пептострептококки, коринеформные бактерии и др. Преобладают анаэробы: соотношение анаэробов и аэробов составляет 10:1. В репродуктивный период жизни преобладают грамположительные бактерии, а в период менопаузы они заменяются грамотрицательными. Состав микрофлоры зависит от многих факторов: менструального цикла, беременности и др. В клетках влагалищного эпителия накапливается гликоген, расщепляемый лактобактериями с образованием молочной кислоты. Образуемые органические кислоты подкисляют среду до $pH = 4,0 - 4,6$. Подкисление лактобактериями вагинального секрета, продукция ими перекиси водорода и бактериоцинов ведет к подавлению роста посторонней микрофлоры.

5.2.2. ЗНАЧЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

- Нормальная микрофлора - важный фактор врожденного иммунитета. Она обладает *антагонистическими свойствами* против патогенной и гнилостной микрофлоры.

- АГ микрофлоры *стимулируют иммунную систему*. Естественным стимулятором является *мурамилдипептид*, образующийся из пептидогликана бактерий под влиянием лизоцима и других антибактериальных пептидов кишечника.

- Микрофлора участвует в *колонизационной резистентности*, которая является совокупностью конкурентных, антагонистических и других свойств нормальной микрофлоры (в основном анаэробов) кишечника, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих колонизацию организма посторонними микроорганизмами. Для нормализации колонизационной резистентности проводят *селективную деконтаминацию* - избирательное удаление из пищеварительной системы аэробных бактерий и грибов. Ее проводят путем приема внутрь химиопрепаратов, подавляющих аэробную часть микрофлоры и не влияющих на анаэробы, например, комплексное назначение ванкомицина, гентамицина и нистатина.

- Нормальная микрофлора участвует в водно-солевом обмене, регуляции газового состава и перистальтике кишечника, обмене белков, углеводов, жирных кислот, холестерина, нуклеиновых кислот, а также в продукции биологически активных соединений: антибиотиков, витаминов (К, группы В и др.), токсинов и др.

- Нормальная микрофлора участвует в рециркуляции стероидных гормонов и желчных солей, в переваривании и детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов. Кроме того, она участвует в физиологическом воспалении слизистой оболочки и смене эпителия, а также тепловом обеспечении организма.

- Нормальная микрофлора выполняет *антимутагенную функцию*, разрушая канцерогенные вещества в кишечнике.

- При снижении иммунитета микроорганизмы-комменсалы вызывают гнойно-воспалительные процессы (автоинфекцию, или эндогенную инфекцию).

- В результате действия бактериальных декарбоксилаз и ЛПС высвобождается дополнительное количество гистамина, что может вызывать аллергические состояния.

- Нормальная микрофлора является хранилищем и источником хромосомных и плазмидных генов, в частности, генов лекарственной устойчивости к антибиотикам.

- Отдельных представителей нормальной микрофлоры используют в качестве санитарно-показательных микроорганизмов, свидетельствующих о загрязнении окружающей среды (воды, почвы, воздуха, продуктов питания и др.) выделениями человека и, следовательно, об их эпидемиологической опасности.

5.2.3. ДИСБАКТЕРИОЗ И ДИСБИОЗ

Дисбактериоз и дисбиоз - состояния, развивающиеся в результате утраты нормальных функций микрофлоры. Эти нарушения определяются как клинико-лабораторный синдром. Они происходят под влиянием внешних факторов, стрессовых воздействий, бесконтрольного применения антибактериальных препаратов, лучевой и химиотерапии, нерационального питания, оперативных вмешательств и т. д. При дисбактериозе происходят количественные и качественные изменения бактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры. При дисбиозе изменения происходят и среди других групп микроорганизмов (вирусов, грибов и др.). Дисбиозы классифицируют по этиологии (грибковый, стафилококковый, протейный и др.) и локализации (дисбиоз полости рта, кишечника, влагалища и т. д.). Изменения нормальной микрофлоры сопровождаются различными нарушениями: развитием инфекций, диареи, запоров, гастритов, колитов, язвенной болезни, аллергии, мочекаменной болезни, гипо- и гиперхолестеринемии, гипо- и гипертензии, кариеса, артрита, поражений печени и др.

Диагностику нарушений микробиоценоза проводят с помощью бактериологического метода, ПЦР. Для выявления видового и количественного состава представителей микробиоценоза определенного биотопа (кишки, полости рта, влагалища, кожи и т. д.) проводят высев из разведений исследуемого материала или путем отпечатков, смыва на соответствующие питательные среды.

Для восстановления нормальной микрофлоры проводят *селективную деконтаминацию* и назначают *per os* различные препараты:

- пребиотики - вещества небактериального происхождения или компоненты микроорганизмов, стимулирующие рост нормальной микрофлоры человека; обычно основой пребиотика являются низкомолекулярные углеводы (олигосахариды, фруктоолигосахариды), содержащиеся в грудном молоке и некоторых пищевых продуктах;

- пробиотики (эубиотики) - препараты, содержащие живые бактерии представителей нормальной микрофлоры кишечника, оказывающие нормализующее действие на организм человека и его микрофлору: бифидобактерии (бифидумбактерин), кишечные палочки (coliбактерин), лактобактерии (лактобактерин) и др.;

- синбиотики - комбинированные препараты, состоящие из пробиотиков и пребиотиков;

- энтеросорбенты - препараты, удаляющие из кишечника токсичные метаболиты и условно патогенные бактерии (активированный уголь, энтеросгель и др.).

5.3. ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА МИКРООРГАНИЗМЫ

Жизнь микроорганизмов находится в тесной взаимосвязи с окружающей средой. Факторы внешней среды могут способствовать жизнедеятельности микроорганизмов и

оказывать на них губительное действие, подавляя размножение и рост бактериальных клеток.

Из физических факторов наибольшее влияние на микроорганизмы оказывают температура, влажность, pH среды, а также излучение.

Температура. Жизнедеятельность каждого микроорганизма ограничена определенными температурными границами. Все микроорганизмы по отношению к температуре делятся на три группы:

- *психрофилы* - размножаются при пониженных температурах (от 0 до 15-20 °C); эти микроорганизмы обитают в почве, воде, холоднокровных организмах;

- *мезофилы* - имеют температурный оптимум 30-40 °C; в эту группу входит большинство возбудителей инфекционных болезней человека, которые размножаются при температуре 37 °C;

- *термофилы* - способны расти при повышенных температурах (более 40 °C), обитают в почве, воде горячих источников и т. д.

К действию низких температур микроорганизмы, как правило, весьма устойчивы. При 0 °C и ниже замедляются процессы жизнедеятельности и прекращается размножение. Микроорганизмы сохраняют жизнеспособность при высушивании в вакууме при температуре -180 °C (*лиофилизации*) и при попадании в благоприятные условия способны размножаться.

При действии высоких температур происходят денатурация белков и повреждение структур клеток. Вегетативные формы бактерий погибают при температуре 60 °C в течение 30-60 мин, при 80-100 °C - через 1-2 мин. Споры бактерий гораздо более устойчивы к высоким температурам, выдерживая кипячение от 30 мин (возбудители сибирской язвы) до 6 ч (возбудители ботулизма). Для уничтожения спор необходима температура 120-180 °C.

Большинство вирусов быстро погибают под действием высоких температур. Однако вирус гепатита В выдерживает кипячение до 20 мин.

Влажность. Для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов необходима вода. При недостатке влаги происходит обезвоживание цитоплазмы и ЦПМ, что приводит к прекращению размножения большинства микроорганизмов. Однако при попадании во влажную среду микроорганизмы возобновляют свою жизнедеятельность. Особой устойчивостью к высушиванию обладают споры. Высушивание используют для длительного хранения лекарственных препаратов, бактериальных культур в лиофилизированном состоянии, а также для консервирования пищевых продуктов.

Влияние pH среды. Большинство бактерий обитают при pH среды, близкой к 7,0. Вместе с тем существуют микроорганизмы, предпочитающие щелочную (возбудитель холеры) или кислую (ацидофильные бактерии) среду. При низких (менее 3,0) или высоких (более 9,0) значениях pH микроорганизмы прекращают размножение и погибают. Отрицательное воздействие кислой и щелочной среды используют при применении дезинфицирующих и антисептических средств.

Ионизирующее излучение (γ -лучи и энергия ускоренных электронов) оказывает повреждающее действие на микроорганизмы, разрушает нуклеиновые кислоты, белки, липиды и приводит к гибели микробных клеток. Наиболее чувствительны к этому виду излучений вегетативные формы. Ионизирующее излучение применяют для стерилизации инструментария, лабораторной посуды и др.

Неионизирующее излучение (инфракрасное и ультрафиолетовое) вызывает повреждение нуклеиновых кислот, а также инактивирует клеточные ферменты, что делает бактериальные клетки нежизнеспособными. УФ-излучение используют главным образом для обеззараживания помещений, воздуха, а также воды. Для этого используют бактерицидные

лампы. Не все микроорганизмы погибают под действием УФ-лучей - к ним устойчивы споры бактерий, микроорганизмы, образующие пигменты, являющиеся защищеными от этого вида излучения, а также некоторые вирусы (воздушный гепатит B).

Химические факторы на микроорганизмы действуют неспецифически. Мицелии, на которые воздействуют химические вещества, аналогичны находящимся в клетках человека. Именно поэтому химические вещества применяют вне макроорганизма - их используют для уничтожения болезнетворных микроорганизмов во внешней среде (дезинфицирующие). Химиотерапевтические препараты используют для лечения, поскольку они обладают избирательностью действия.

5.4. ПОНЯТИЕ О СТЕРИЛИЗАЦИИ И ДЕЗИНФЕКЦИИ

5.4.1. СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Стерилизация (от лат. *sterilis* - «бесплодный») - полное освобождение объектов от микроорганизмов и их спор. Существуют физические, химические и механические способы стерилизации. В лабораторной практике обычно применяют физические способы стерилизации. Выбор метода стерилизации зависит от свойств стерилизуемого объекта, эффективности воздействия на микроорганизмы, возможности образования токсических продуктов в процессе стерилизации. Различают стерилизацию с использованием высоких температур и холодную стерилизацию.

Стерилизация паром под давлением в автоклавах основана на воздействии на стерилизуемые объекты насыщенного водяного пара при давлении выше атмосферного, при этом повышается температура кипения воды, а значит, и пара. *Автоклав* - герметически закрываемая стерилизационная камера, в которую помещают стерилизуемые объекты. В эту камеру поступает водяной пар из другой камеры, в которой кипит вода. Для определения давления, создающегося в стерилизационной камере, применяют манометр. Стерилизацию в автоклаве проводят при следующих режимах:

- 0,5 атм - 110 °C;
- 1,0 атм - 120 °C;
- 1,5 атм - 127 °C;
- 2,0 атм - 132 °C.

Время воздействия - 15-30 мин. В автоклавах стерилизуют лабораторную посуду, питательные среды (не теряющие своих свойств при высокой температуре), операционное белье и перевязочный материал, инъекционные растворы, некоторые виды медицинского инструментария.

Дробную стерилизацию текучим паром применяют в тех случаях, когда стерилизуемый объект изменяется при температуре выше 110 °C. Нагревание до 100 °C проводят 3 раза с интервалом 24 ч, в течение которого споры, не погибающие при температуре 100 °C, переходят в вегетативные формы и уничтожаются при последующей обработке паром. Дробная стерилизация при нагревании до 60 °C в течение 5-6 дней называется *тиндализацией*.

Стерилизация горячим воздухом (*сухожаровая стерилизация*). В сухожаровых шкафах (печах Пастера) при 160-180 °C стерилизуют лабораторную посуду, металлический инструментарий, другие термостойкие вещества.

Стерилизация ионизирующим излучением. γ -Лучами и энергией ускоренных электронов стерилизуют объекты, разрушающиеся под действием высоких температур: изделия из полимерных материалов (одноразовые шприцы, катетеры, системы для внутривенных вливаний), некоторые лекарственные средства.

Стерилизация прокаливанием. На огне спиртовки при температуре до 400 °С стерилизуют бактериологические петли, иглы.

Химическую стерилизацию проводят с помощью токсичных газов - окиси этилена, формальдегида, глутарового альдегида. Эти вещества разрушают нуклеиновые кислоты и ферментные системы микроорганизмов и приводят их к гибели. Данный вид стерилизации применяют для обработки изделий из термолабильных материалов. Недостаток этого метода заключается в том, что частицы токсичных химических веществ остаются на обрабатываемых объектах.

Фильтрацию (*механический способ стерилизации*) применяют для обработки жидкостей, совершенно не выдерживающих нагревания (питательных сред, лекарственных веществ), а также для очистки бактериальных токсинов, бактериофагов от бактерий. Для этого используют мембранные фильтры, диаметр пор которых меньше размера бактериальных клеток.

Лучевая, химическая стерилизация и фильтрование являются методами холодной стерилизации.

5.4.2. ДЕЗИНФЕКЦИЯ

Дезинфекция (от лат. *des* - отрицательная частица, *infectio* - «инфекция») - комплекс мероприятий, направленных на уничтожение во внешней среде не всех микроорганизмов, а только определенных возбудителей инфекционных заболеваний. Различают механические, физические и химические способы дезинфекции.

Механическая дезинфекция приводит к значительному уменьшению количества патогенных микроорганизмов, однако не позволяет достигнуть полного обеззараживания обрабатываемых объектов. Механическую дезинфекцию осуществляют путем встряхивания, влажной уборки, вентиляции помещений и т. д.

Физическую дезинфекцию осуществляют с помощью высокой температуры и УФ-лучей:

- *кипячением* при 100 °С дезинфицируют хирургические инструменты, иглы;
- *пастеризацией* уничтожают бесспоровые формы микроорганизмов путем нагревания до 65-70 °С в течение 15-30 мин; пищевые продукты (молоко, вино и др.) пастеризуют в целях освобождения их от патогенных бесспоровых форм микроорганизмов, а также от микроорганизмов, вызывающих порчу продукта;
- *УФ-излучением* обеззараживают воздух в операционных, перевязочных, микробиологических лабораториях.

Химическая дезинфекция - применение сильнодействующих химических веществ, называемых *дезинфектантами*. К ним относятся *поверхностно-активные вещества* (четвертичные аммониевые соединения, сульфанол, натрия пальмитат), 3-5% хлорная известь, фенолсодержащие вещества (лизол, карболовая кислота). С их помощью обеззараживают выделения больного (гной, фекалии, мокроту и т. д.), лабораторную посуду перед дальнейшей обработкой, рабочее место, руки по окончании работы с заразным материалом. Различают *текущую* (в течение рабочего дня, всего времени пребывания больного в помещении) и *заключительную* (проводимую по окончании работы, после удаления больного из данного помещения) дезинфекцию.

5.5. ПОНЯТИЕ ОБ АСЕПТИКЕ И АНТИСЕПТИКЕ. МЕТОДЫ АСЕПТИКИ И АНТИСЕПТИКИ

5.5.1. АСЕПТИКА

Асептика - система профилактических мероприятий, направленных на предупреждение попадания микроорганизмов и их спор в рану, ткани больного при хирургических операциях, перевязках, эндоскопических манипуляциях и др.

Асептика включает:

- стерилизацию инструментов, материалов, соприкасаемых с раной;
- специальную обработку рук медицинского персонала;
- соблюдение специальных правил и приемов работы при операциях и т. д.;
- осуществление специальных санитарно-гигиенических мероприятий в лечебных учреждениях.

5.5.2. АНТИСЕПТИКА

Антисептика - комплекс мероприятий, направленных на уничтожение микробоорганизмов в ране, а также на предупреждение или ликвидацию инфекционного процесса. Для антисептических мероприятий применяют, как правило, химические антибактериальные средства неспецифического действия. Различают антисептику механическую, химическую и биологическую.

Механическая антисептика - механическое удаление инфицированных и нежизнеспособных тканей, хирургическая обработка ран.

К физическим методам антисептики относится применение гигроскопических повязок, дренажей.

Биологическая антисептика включает применение антибиотиков, бактериофагов, протеолитических ферментов.

Химическую антисептику проводят с помощью специальных антисептических средств, обладающих микробоцидным или микробостатическим действием. Эти средства наносят на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность для предупреждения развития местных инфекционных поражений, а также применяют для обработки инструментов, оборудования, помещений и т. д. *Микробоцидные* антисептики вызывают гибель бактерий (бактерицидные), грибов (фунгицидные) и других форм микроорганизмов. *Микробостатические* вещества полностью или частично приостанавливают рост бактериальных клеток.

Антисептические препараты должны обладать высокой антибактериальной активностью, быть нетоксичными для макроорганизма, удобными в применении, растворимыми в воде.

По химической структуре выделяют следующие группы антисептиков:

- *поверхностно-активные вещества* (ПАВ) - мыла, катионные (дегмин), анионные (сульфанол) ПАВ, гуанидины (хлоргексидин) - вызывают необратимые повреждения клеточной стенки микроорганизмов, изменение проницаемости мембран. Их используют для обработки помещений, а также рук персонала;

- *спирты* - 70% этиловый, 70% изопропиловый - вызывают коагуляцию белков бактериальной клетки; применяют для обработки рук, инструментария;

- *окислители* - пероксид водорода, перманганат калия - выделяют атомарный кислород, вызывающий нарушение ферментативных процессов в клетках;

- *хлорсодержащие соединения* - хлорамин, гипохлорит натрия - выделяют атомарный хлор, вызывающий повреждение белков;

- *йодсодержащие препараты* - 3-5% спиртовой раствор йода, йодофоры (йодинол, йодинат) - вызывают коагуляцию белков бактериальной клетки; их применяют для обработки операционного поля, мелких травм, лечения поверхностных повреждений кожи и слизистых оболочек;

- *препараты серебра* - протаргол, колларгол - также вызывают коагуляцию клеточных белков; их применяют для обработки слизистых оболочек, раневых поверхностей;

- *альдегиды* (формалин) и фенолы (лизол) действуют на ферментные системы бактериальной клетки и вызывают денатурацию белков. Они весьма токсичны, их применяют в настоящее время редко.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите микроорганизмы, определяющие колонизационную резистентность кишечника.

2. Назовите препараты, применяемые для восстановления микрофлоры.

3. Микробное число воздуха определяется количеством бактерий в объеме.....

4. Отметьте процессы, применяемые для стерилизации:

а) автоклавирование;

б) пастеризация;

в) обработка сухим жаром;

г) кипячение.

5. Отметьте вещества, применяемые для дезинфекции:

а) четвертичные аммониевые соединения;

б) 3% хлорная известь;

в) сульфанол;

г) лизол.

ГЛАВА 6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Химиотерапия инфекционных заболеваний - это лечение бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций с помощью химиотерапевтических препаратов, которые избирательно подавляют жизнедеятельность соответствующих инфекционных агентов в организме человека. *Избирательность действия* химиотерапевтических препаратов заключается в губительном воздействии только на микроорганизмы, не затрагивая (или затрагивая минимально) клетки макроорганизма.

Антибактериальные химиотерапевтические препараты разделяют:

- на антибиотики, получаемые на основе продуктов метаболизма микроорганизмов, избирательно подавляющие жизнедеятельность других микроорганизмов, а также некоторых опухолей;

- синтетические антибактериальные препараты разного химического строения, не встречающиеся в живой природе, сходные с антибиотиками по антибактериальной активности.

Химиопрепараты могут оказывать на микроорганизмы микробоцидное и микробостатическое действие. *Микробоцидные препараты* вызывают гибель бактериальных клеток, а *микробостатические* - подавляют или задерживают их рост или размножение.

Для каждого препарата характерен свой спектр действия. По спектру действия различают антибактериальные, противогрибковые, противопротозойные, противовирусные препараты, а также противоопухолевые антибиотики. Среди них выделяют:

- препараты узкого спектра действия - действуют на небольшое количество разновидностей только грамположительных или грамотрицательных бактерий;

- препараты широкого спектра действия - активны в отношении различных групп микроорганизмов.

6.1. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА И МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Избирательность действия антибактериальных препаратов объясняется отсутствием в макроорганизме мишеней, на которые воздействуют эти лекарственные средства. Таким образом, сохраняется жизнеспособность клеток человека, а антибактериальный препарат действует не на все, а на определенные микроорганизмы. При этом ингибируются жизненно важные структуры и процессы в бактериальной клетке. По механизму действия различают следующие группы химиотерапевтических препаратов:

- ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий - β -лактамы, гликопептиды;
- ингибиторы синтеза белка на рибосомах бактерий - аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, оксазолидиноны, левомицетин (рибосомы бактериальных клеток отличаются от рибосом человека, что обеспечивает избирательность действия этой группы препаратов);
- ингибиторы синтеза и функций ЦПМ - полиены, полипептиды, липопептиды;
- ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот - рифампицины, аминохинолины.

6.1.1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди синтетических химиотерапевтических препаратов выделяют следующие группы.

Сульфаниламиды - сульфадиметоксин, сульфадимидин и др., а также комбинированные с триметопримом (ко-тримоксазол, бисептол \spadesuit) (препараторы широкого спектра действия). По механизму действия это *антиметаболиты*, т.е. вещества, имеющие сходную с нормальными метаболитами структуру. Антиметаболиты могут ошибочно включаться в структуру микроорганизмов и различные метаболические процессы, приводя к угнетению роста и к гибели клетки. Под действием сульфаниламидов нарушается ДНК, что приводит к подавлению роста и размножения бактериальной клетки.

Нитрофураны - нитрофурал (фурацилин \spadesuit), фуразолидон - препараты широкого спектра действия. Механизм их действия - нарушение энергетических процессов, а также повреждение ДНК бактериальной клетки.

Оксихинолины - нитроксолин (5-НОК \spadesuit) и др. - препараты широкого антибактериального и антипротозойного спектра действия. Механизм их действия - нарушение процессов клеточного дыхания.

Аминохинолины - хлорохин и др. - антипротозойные препараты. Механизм их действия - нарушения процессов синтеза ДНК.

Хинолоны - налидиксовая кислота (невиграмон \spadesuit), ципрофлоксацин, левофлоксацин и др. - большая группа, включающая препараты, действующие на грамотрицательные бактерии, а также препараты широкого спектра действия (только антибактериальные). Механизм антибактериального действия хинолонов - нарушение действия фермента ДНК-

гиразы, формирующей суперспираль нитей ДНК, что приводит к гибели бактериальных клеток.

Производные азолов:

- *нитроимидазолы* - метронидазол (трихопол) и др. - препараты, обладающие антiproтозойным действием, а также активностью в отношении анаэробных бактерий. Механизм их действия - нарушение метаболизма клеток, а также структуры ДНК;

- *производные имидазола* (клотримазол и др.) и *триазола* (флуконазол) - противогрибковые препараты. Механизм их действия - нарушение клеточной мембраны, что приводит к гибели грибковой клетки.

Аллиламины - тербинафин (ламизил⁴) и др. - противогрибковые препараты. Механизм их действия - нарушение синтеза клеточной мембраны грибов.

Оксазолидиноны - линезолид и др. - препараты широкого спектра действия. Механизм их действия - нарушение синтеза белков на рибосомах.

6.1.2. АНТИБИОТИКИ

По способу получения различают антибиотики:

- природные - являются конечным продуктом метаболизма микроорганизмов и продуцируются клетками в питательную среду. Основными источниками получения антибиотиков служат микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью: грибы, бактерии (особенно актиномицеты);

- полусинтетические - получают путем биосинтеза с последующей модификацией молекул химических соединений при введении в них новых химических радикалов;

- синтетические - аналоги природных антибиотиков, полученные путем химического синтеза.

По химической структуре антибиотики подразделяют на группы:

- *β-лактамные* - в химической структуре имеется *β-лактамное кольцо*. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы. Эти группы химиотерапевтических препаратов действуют на синтез клеточной стенки бактерий;

- *тетрациклины* - в химической формуле есть четыре бензольных кольца (тетрациклин, доксициклин); механизм их действия связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактерий;

макролиды и азолиды (эритромицин, азитромицин) - ингибируют синтез белка на рибосомах;

- *аминогликозиды* (стрептомицин, гентамицин) - ингибируют синтез белка на рибосомах;

- *хлорамфеникол* (левомицетин) - нарушает синтез белка на рибосомах;

- *полиены* (нистатин, амфотерицин В) - повреждают клеточные мембранны;

- *пептидные: полипептиды* (полимиксин В), *липопептиды* (даптомицин) - нарушают функции ЦПМ микроорганизмов, *гликопептиды* (ванкомицин) - нарушают биосинтез клеточной стенки;

- *рифампицины* (рифампицин) - блокируют синтез нуклеиновых кислот;

- *линкозамиды* (клиндамицин) - нарушают синтез нуклеиновых кислот бактериальной клетки.

6.2. МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Устойчивость (резистентность) микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Природная устойчивость является постоянным видовым признаком и связана с отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или ее недоступностью. Например, β -лактамные антибиотики не действуют на микоплазмы, так как у этих микроорганизмов отсутствует клеточная стенка. Грамотрицательные бактерии, имеющие малопроницаемую для крупных молекул мембрану, устойчивы к пенициллином.

Приобретенная устойчивость - свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть бактериальной популяции. Эта проблема весьма важна в медицине, особенно для борьбы с внутрибольничными инфекциями, вызываемыми высокорезистентными штаммами возбудителей. Формирование лекарственной устойчивости обусловлено генетически. Гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, могут располагаться как в хромосоме бактериальной клетки, так и в плазмidaх и подвижных генетических элементах. Плазмиды могут передаваться между бактериями разных видов, поэтому может происходить быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности.

Устойчивость бактерий к антибиотикам может быть обусловлена:

- изменением мишени действия (изменение структуры рибосом приводит к устойчивости к аминогликозидам);
- активным выведением антибиотика из микробной клетки или нарушением проницаемости клеточных мембран;
- инактивацией или модификацией антибиотика с помощью бактериальных ферментов (β -лактамазы разрушают β -лактамное кольцо антибиотиков с образованием неактивных соединений).

Для предупреждения развития антибиотикоустойчивости необходимо:

- определять чувствительность микроорганизма к химиотерапевтическим препаратам при назначении лечения;
- применять антибиотики строго по показаниям;
- использовать комбинированные препараты, имеющие в своем составе ингибиторы β -лактамаз (claveulanовую кислоту), и препараты с разными мишениями действия;
- по возможности назначать препараты узкого спектра действия, строго соблюдая дозы, концентрацию и продолжительность лечения.

6.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Метод диффузии в агар. На поверхность плотной питательной среды с помощью шпателя наносят исследуемую культуру, выделенную от больного (посев «газоном»). Затем на агар помещают бумажные диски, пропитанные растворами антибиотиков. После инкубации в термостате определяют зону задержки роста микроорганизма вокруг каждого диска в миллиметрах. При зоне задержки роста менее 15 мм микроорганизм считается нечувствительным (малочувствительным) к данному антибиотику. При зоне задержки роста более 15 мм антибиотик может быть назначен данному больному.

После посева испытуемой культуры на агар с помощью стерильного цилиндра делают лунки, в которые вносят растворы антибиотиков. По окончании инкубации в термостате

измеряют зону задержки роста микроорганизма. Расчет активности антибиотика производят по специальным таблицам.

Метод серийных разведений. В пробирках с жидкой питательной средой проводят разведение антибиотика, затем вносят взвесь клеток микроорганизма. С помощью этого метода определяют *минимальную ингибирующую концентрацию* (МИК) - минимальную концентрацию антибиотика, который вызывает видимое отсутствие роста микроорганизма в пробирке с питательной средой.

6.4. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противогрибковые препараты (антимиотики) - достаточно обширный класс разнообразных химических соединений природного и синтетического происхождения, обладающие специфической активностью в отношении патогенных грибов. По химическому строению эти препараты подразделяются:

- на полиены (нистатин, амфотерицин В);
- азолы (флуконазол);
- аллиламины (тербинафин);
- препараты разных групп.

Механизм действия этих препаратов связан с нарушением синтеза особого вещества грибковой мембраны -эргостерола, что ведет к гибели клетки, а также к нарушению синтеза ДНК (гризофульвин). Антимиотики являются высокотоксичными препаратами, поэтому многие из них рекомендованы только для наружного применения.

6.5. ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противопротозойные препараты включают различные по химической структуре соединения, применяемые при инфекциях, вызванных простейшими: малярийными плазмодиями, лямблиями, амебами и др.

Противомалярийные препараты: хлорохин, сульфадоксин (хинин♣) и др. - блокируют синтез нуклеиновых кислот, а также нарушают синтез фолиевой кислоты плазмодия, что ведет к гибели возбудителей.

Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях: меглюмин (паромицин♣) и др. - нарушают синтез белка на рибосомах.

6.6. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для лечения вирусных инфекций применяют противовирусные препараты различных групп, которые подавляют репродукцию вирусов на различных этапах. При этом не должны повреждаться клетки макроорганизма. Противовирусные препараты различаются по химической природе и механизму воздействия на вирусы:

- препараты, ингибирующие проникновение вируса в клетки и его депротеинизацию, - римантадин (ремантадин♣);
- препараты, ингибирующие репликацию вирусных нуклеиновых кислот, - ацикловир, зидовудин (азидотимидин♣);
- препараты, ингибирующие процессы формирования и выход из клетки новых вирионов, - метисазон, осельтамивир (тамифлю♣);
- препараты, действующие на внеклеточные формы вирусов (оксолин♣).

Кроме того, в противовирусной фармакотерапии широко применяют *интерфероны*, которые блокируют в клетке репродукцию вируса. Также нашли применение *индукторы интерферона* - группа высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, стимулирующих продукцию эндогенных интерферонов, - тилорон (амиксин[♦]).

6.7. ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Антибактериальные препараты способны оказывать побочные действия на макроорганизм.

- Токсическое воздействие:

- на печень (рифампицины);
- почки (аминогликозиды и др.);
- нервную систему (гликопептиды и аминогликозиды);
- кроветворение (сульфаниламиды);
- развивающийся плод при беременности (тетрациклины);

■ возможно развитие эндотоксического шока, поскольку введение антибиотика, разрушающего грамотрицательные бактерии, вызывает высвобождение больших количеств эндотоксина.

- Дисбиоз (дисбактериоз) - применение антибиотиков широкого спектра действия сопровождается гибелью представителей нормальной микрофлоры макроорганизма, при этом развиваются вторичные инфекции (кандидоз и др.).

- Воздействие на иммунную систему:

- аллергические реакции немедленного и замедленного типов, анафилактический шок;
- иммуносупрессивное действие - развитие вторичных иммунодефицитов.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите микробы, на которые антибиотики не оказывают действия.

2. Отметьте синтетические антибактериальные препараты:

- а) сульфаниламиды;
- б) хинолоны;
- в) имидазолы;
- г) полиены.

3. Назовите метод определения чувствительности к антибиотикам, позволяющий определить МИК.

4. Отметьте антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки бактерий:

- 1) β -лактамы;
- 2) тетрациклины;
- 3) гликопептиды;
- 4) аминогликозиды.

5. Микробоцидные антибиотики вызывают..... бактериальных клеток.

ГЛАВА 7. ИНФЕКЦИЯ

7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Инфекция (от лат. *infectio* - «заражение»), или инфекционный процесс, - процесс взаимодействия патогенного (болезнетворного) микроорганизма и восприимчивого (чувствительного) хозяина в определенных условиях внешней среды. Если инфекционный процесс вызывается представителями царств *Animalia* или *Protozoa* (гельминтами или простейшими), используют термин «инвазия» (от лат. *invasion* - «вторжение»)

Основу инфекции составляет *паразитизм*, т.е. антагонистические взаимоотношения между организмами разных видов, при которых один вид, который является *паразитом*, использует другой вид - *хозяина* в качестве источника питания и места постоянного или временного обитания.

Крайнее проявление инфекционного процесса - инфекционная болезнь, при которой в чувствительном организме формируется патологический очаг и появляются клинические симптомы заболевания.

Инфекционные болезни характеризуются следующими особенностями:

- *специфичностью* - каждый возбудитель вызывает специфическую для него инфекционную болезнь со специфической локализацией в определенном органе или ткани;

- *контагиозностью* - способностью передаваться от зараженного организма к незараженному и быстрому распространению в чувствительной к возбудителю популяции;

- *цикличностью течения* - в развитии инфекционной болезни выделяют четыре основных периода: инкубационный, проромальный, разгар болезни и реконвалесцентный (выздоровление).

Инкубационный период продолжается от момента попадания возбудителя в организм до момента появления клинических симптомов. Его длительность зависит как от свойств возбудителя, так от резистентности макроорганизма.

Проромальный период характеризуется появлением первых неспецифических клинических симптомов (недомогания, субфебрильной температуры тела, слабости, головной боли).

Разгар болезни, или период выраженных клинических симптомов, характеризуется появлением специфической симптоматики (высыпаний на коже при тифах, параличей нижних конечностей при полиомиелите, пленчатых налетов на слизистых оболочках носа, зева, горла при дифтерии и др.). На этом этапе больной наиболее заразен, так как возбудитель выделяется во внешнюю среду. Он заканчивается либо летально, либо переходит в период реконвалесценции (выздоровления). В этот период прекращаются размножение возбудителя и выведение его из организма. К этому моменту начинается восстановление нарушенных функций. Как правило, прекращается выделение микроорганизмов, но в некоторых случаях после клинического выздоровления возможно продолжение выделения возбудителя в окружающую среду в результате формирования реконвалесцентного микробоносительства с длительным пребыванием возбудителя в организме хозяина, перенесшего инфекцию.

После перенесенного инфекционного заболевания в макроорганизме формируется специфический против возбудителя иммунный ответ, который может носить как *протективный (защитный) характер* от последующего заражения тем же возбудителем, так и быть лишь *свидетелем* перенесенного инфекционного заболевания (например, при гонорее и сифилисе).

Различают несколько типов инфекционных процессов (инфекций).

По локализации патогена в организме различают местную и генерализованную формы инфекции.

- Местная, или очаговая, инфекция развивается, когда возбудитель локализуется в месте попадания возбудителя в макроорганизм, которое называется *входными воротами*, и не распространяется по организму.

- При генерализованной инфекции возбудитель распространяется по организму. Если возбудитель распространяется по крови, не размножаясь в ней, такое явление называют *бактериемией*, или *вирусемией* (в зависимости от принадлежности возбудителя к той или другой таксономической группе). В случае, когда бактерии размножаются в крови, развивается одна из тяжелых форм генерализованной инфекции - *сепсис*. Сепсис может перейти в *септикопиемию*, при которой патоген размножается во внутренних органах, вызывая в них образование гнойных очагов воспаления. Если возбудитель остается локализованным в области входных ворот, где он размножается и выделяет токсины, которые при попадании в кровь разносятся к различным органам, то такое состояние называется *токсинемией*. При высокой концентрации бактерий и их токсинов в крови может развиться *токсико-септический шок* за счет массивного поступления токсинов.

По *происхождению* инфекции делят на экзогенные и эндогенные.

- Экзогенная инфекция возникает при попадании возбудителя в организм извне.

- Эндогенная (оппортунистическая) инфекция вызывается представителями нормальной микрофлоры при снижении защитных сил организма.

Инфекционный процесс классифицируется в зависимости от числа *проникших в организм видов патогена и динамики их действия*.

- Мононинфекция вызывается возбудителем одного вида (туберкулеза, дифтерии).

- Смешанная (микст-) инфекция - одновременное заражение двумя и более видами возбудителей с развитием сразу нескольких заболеваний (ВИЧ-инфекции и гепатита В при заражении через шприц у наркоманов; сифилиса, гонореи и хламидиоза - при половом заражении).

- Реинфекция - повторное заражение тем же видом возбудителя после выздоровления. Реинфекция возможна при заболеваниях, после которых не остается стойкого иммунитета (гонорее, сифилисе).

- Суперинфекция возникает при повторном заражении тем же возбудителем до выздоровления (сифилис).

- Вторичная инфекция возникает на фоне развившегося первичного заболевания и вызывается другим видом возбудителя. Вторичная инфекция может быть экзогенной или эндогенной. Чаще вторичная инфекция развивается как эндогенная, когда вследствие ослабления организма первичным заболеванием представители нормальной микрофлоры тела человека вызывают вторичное заболевание как осложнение первичного. Например, при гриппе развивается осложнение - стафилококковая пневмония. По *длительности течения* различают острые и хронические инфекции.

- Острые инфекции протекают непродолжительное время, их срок исчисляется днями, неделями (грипп, корь, холера, чума).

- Хронические инфекции протекают в течение нескольких месяцев, лет (брucеллез, туберкулез, сифилис).

При определенных условиях (неэффективном лечении) острые инфекции могут переходить в хронические (гонорея, дизентерия).

Хронические инфекции протекают в виде ремиссии и рецидива, которые сменяют друг друга. При *ремиссии* больной может чувствовать себя удовлетворительно, клинические

симптомы болезни могут не проявляться либо проявляться в незначительной степени. При *рецидиве* имеют место обострение патологического процесса, выраженность клинической картины. При хроническом инфекционном процессе возбудитель персистирует в организме хозяина, т.е. длительно паразитирует в его тканях и клетках.

Если инфекционный процесс сопровождается развитием заболевания с характерными симптомами, то его обозначают как *манифестную форму инфекции*.

Инаппаратная форма (скрытая, бессимптомная) не проявляется клиническими симптомами и может протекать в виде латентной (скрытой) инфекции или бактерионосительства (вирусоносительства).

При *латентной форме* инфекции возбудитель длительное время находится в организме (персистирует), не проявляя своего патогенного действия и не выделяясь во внешнюю среду. Например, вирус герпеса пожизненно персистирует в чувствительных нервных ганглиях. Латентная инфекция может переходить в манифестную форму (болезнь) при снижении иммунитета.

Бактерионосительство - длительное или кратковременное пребывание возбудителя в организме здорового человека. В отличие от латентной инфекции, бактерионосители выделяют возбудителя в окружающую среду и являются источниками распространения инфекции: брюшного тифа, дифтерии, стафилококковой инфекции.

Медленная инфекция характеризуется персистенцией патогена, при которой отмечается многомесячный или многолетний инкубационный период, после которого медленно, но неуклонно развиваются симптомы заболевания, всегда заканчивающегося летально (ВИЧинфекции, заболеваний, вызванных прионами).

7.2. ДВИЖУЩИЕ СИЛЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Исходя из определения инфекционного процесса, в нем принимают участие три основных участника: возбудитель, хозяин и факторы внешней среды.

7.2.1. РОЛЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Для того чтобы вызвать инфекционный процесс, возбудитель как участник инфекционного процесса должен обладать двумя основными качествами: патогенностью и вирулентностью.

Патогенность (болезнетворность) (от греч. *pathos* - «страдание», *genos* - «рождение») - генетически детерминированная потенциальная способность микроорганизма вызывать инфекционный процесс у одного или нескольких видов организма хозяина. Патогенность - видовой признак микроорганизма. Условно патогенные микроорганизмы вызывают инфекционный процесс только у иммунодефицитных лиц, например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*.

Мерой патогенности является вирулентность (от лат. *virulentis* - «ядовитый») - степень патогенности (количественная мера) конкретного штамма по отношению к конкретному индивидууму - хозяину. По этому признаку все штаммы патогенного микроорганизма данного вида могут быть подразделены на высоко-, умеренно, слабои авирулентные.

Количественную оценку вирулентности штамма проводят на модели экспериментальной инфекции, определяя *летальные дозы*. *Летальная доза* (LD - *Dosis Letalis*) - наименьшее количество возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт.

К условно принятым единицам измерения вирулентности относятся:

- DCL (*Dosis Certa Letalis*) - смертельная доза, вызывающая 100% гибель инфицированных животных;

- LD₅₀ - количество бактерий, вызывающее гибель 50% животных в эксперименте;
- DLM (*Dosis Letalis Minima*) - наименьшее количество бактериальных клеток, способное вызвать гибель 95% животных восприимчивого вида определенных массы тела, пола, возраста при определенном способе заражения и в течение заданного времени.

Материальную основу вирулентности составляют *факторы патогенности*.

В развитии инфекционного процесса можно выделить несколько стадий.

- Проникновение микроорганизмов в макроорганизм, их прикрепление (адгезию) к клеткам макроорганизма и колонизацию, формирование первичного очага инфекции, распространение микроорганизмов за пределы первичного очага, приводящее к генерализации инфекции. После этого микроорганизмам приходится противостоять защитной реакции макроорганизма, например, фагоцитозу.

- Образование патогенными микроорганизмами в процессе жизнедеятельности токсинов, ферментов, которые оказывают как местное, так и генерализованное болезнестворное действие на макроорганизм.

Каждая из этих стадий обеспечивается определенными факторами патогенности.

Колонизация - расселение микроорганизмов в определенном биотопе хозяина. Эта стадия инфицирования организма начинается с *адгезии* - прикрепления возбудителя к клеткам макроорганизма у входных ворот инфекции.

Адгезия и колонизация - пусковые моменты инфекционного процесса. Благодаря им микроорганизм закрепляется в чувствительном макроорганизме. Структурные компоненты бактериальной клетки, обеспечивающие адгезию, называются *адгезинами*. У грамположительных бактерий ими являются *липопотеховые кислоты* и *белки клеточной стенки*. У грамотрицательных бактерий эту функцию выполняют *тили*. Закрепление возбудителя на клетках организма хозяина способствует расселению микроорганизмов в инфицированном участке организма хозяина. Этот процесс протекает при участии бактериальных ферментов - *протеаз*, разрушающих секреторную защиту организма IgA, а также благодаря действию бактериоцинов и антиоксидантов.

Адгезия является также пусковым звеном в образовании биопленки.

Биопленки - высокоорганизованные сообщества бактерий, необратимо прикрепленные к субстрату и друг к другу и защищенные продуцируемым этими клетками *внеклеточным полимерным матриксом*. Биопленки могут быть образованы бактериями одного или нескольких видов. В составе биопленки бактерии защищены от антибактериальных препаратов, включая антибиотики, дезинфектанты, бактериофаги. Многие хронические инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантированного оборудования (катетеров, протезов, искусственных клапанов сердца), обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхности этих устройств.

Следующей стадией в развитии инфекционного процесса является проникновение возбудителя во внутреннюю среду организма хозяина и распространение по его тканям и органам. При этом микроорганизму приходится противостоять защитным факторам макроорганизма. Этот процесс называется *инвазией* (от лат. *invasio* - «нападение»), в котором у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов активное участие принимают *ферменты агрессии и инвазии*.

К ферментам агрессии и инвазии относятся:

- гиалуронидаза - разрушает гиалуроновую кислоту, входящую в состав соединительной ткани, способствуя проникновению микроорганизма вглубь тканей макроорганизма;

- лецитовителлаза - расщепляет липопротеид мембран клеток хозяина;

- нейраминидаза (NA) - расщепляет нейраминовую (сиаловую) кислоту поверхностных рецепторов клеток слизистых оболочек, способствуя открытию рецептора клетки хозяина и делая его доступным для взаимодействия с бактериальными токсинами;

- фибринолизин - растворяет сгусток фибрин, способствуя распространению микроорганизма по макроорганизму;

- коагулаза - свертывает плазму крови, окутывая микроорганизм нитями фибрин, делая его недоступным для действия защитных сил макроорганизма;

- IgA-протеаза - расщепляет IgA, инактивируя действие АТ;

- коллагеназа - фермент, расщепляющий коллаген мышечных волокон;

- лецитиназа С - фермент, разрушающий ЦПМ клеток, действуя на лецитин клеточных мембран.

Процесс инвазии у некоторых грамотрицательных бактерий обеспечивается белками, секретируемыми внутрь клетки структурой, напоминающей по форме шприц, которая называется *III типом секреторной системы* (см. рис. 4.1). Эти секреторные белки вызывают реорганизацию цитоскелета клетки хозяина, что способствует проникновению в нее бактерии, а также различные нарушения функций клеток хозяина, приводящие в конечном итоге к патологическому процессу.

Размножаясь в организме, микроорганизмы должны противостоять защитным силам макроорганизма, в частности, фагоцитозу. Вещества бактериальной клетки, обладающие антифагоцитарной активностью, могут действовать на различные стадии фагоцитоза.

К антифагоцитарным факторам относятся:

- капсулы (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) и поверхностные структуры бактериальной клетки (А-белок у *S. aureus*), препятствующие связыванию микроорганизма с фагоцитом;

- ферменты, разрушающие бактерицидные факторы фагоцита (каталаза);

- корд-фактор возбудителей туберкулеза, предотвращающий образование фаголизосомы.

Большую роль в развитии инфекционного процесса играют *токсины* (от греч. *toxikon* - «яд»).

По физико-химическим и биологическим свойствам токсины делятся на экзо- и эндотоксины.

Экзотоксины - вещества белковой природы, секретируемые вирулентными штаммами микроорганизмов и оказывающие токсическое действие на клетки и ткани организма хозяина. Они секретируются живой бактериальной клеткой, полностью инактивируются под действием высокой температуры (90-100 °C). Их можно инактивировать формалином в концентрации 0,3-0,4% при температуре 37 °C в течение 3-4 нед, при этом они сохраняют свою антигенную специфичность и иммуногенность, т.е. переходят в *вакцину-анатоксин* (столбнячный, дифтерийный, ботулиновый, стафилококковый и др.).

Экзотоксины обладают специфичностью действия на клетки и ткани организма, определяя клиническую картину заболевания. Исходя из механизма действия экзотоксины подразделяются:

- на *мембранотоксины* - повреждают ЦПМ клеток организма, способствуя лизису клеток (гемолизины);

- *цитотоксины* - блокируют биосинтез белка в клетке (дифтерийный токсин), приводя к воспалению и гибели клеток и тканей;

- *функциональные блокаторы* - вмешиваются в метаболические процессы клеток, что приводит к нарушениям функционирования органов (холерный энтеротоксин вызывает

повышение проницаемости стенки кишечника и развитие диареи; нейротоксины возбудителей столбняка и ботулизма блокируют передачу нервных импульсов в клетках спинного и головного мозга);

- *эритрогенный (пирогенный) токсин* стрептококка, являясь суперантителом, активирует выброс медиаторов с цитотоксическими свойствами, что приводит к появлению скарлатинозной сыпи в результате повреждения кожи.

Продукция бактериями экзотоксинов обеспечивается *конвертирующими бактериофагами*.

Бактерии, продуцирующие экзотоксины, вызывают *токсинемические инфекции*, при которых микроорганизм остается в месте входных ворот инфекции, а основные клинические проявления связаны с действием белкового экзотоксина (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая анаэробная инфекция).

Эндотоксины входят в состав клеточной стенки и высвобождаются лишь при гибели бактериальной клетки. К ним относят ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий, гликолипиды микобактерий. Эндотоксины, в отличие от экзотоксинов, характеризуются меньшей специфичностью действия. Эндотоксины всех грамотрицательных бактерий угнетают фагоцитоз, вызывают снижение сердечной деятельности, гипотонию, повышение температуры тела, гипогликемию. Большое количество поступившего в кровь эндотоксина приводит к *токсико-септическому шоку*.

Некоторые бактерии одновременно образуют как экзо-, так и эндотоксины (холерный вибрион, некоторые патогенные кишечные палочки и др.). Сила действия токсинов измеряется величиной летальных доз DLM, LD₅₀, определяемых на животных.

Синтез факторов патогенности связан с наличием в геноме патогенных бактерий участков ДНК, ответственных за продукцию факторов патогенности, которые были названы *островками патогенности*. Они могут находиться на хромосоме бактерий, в составе плазмид и фаговых ДНК.

Вирулентность микроорганизмов можно снижать, воздействуя на геном патогенных бактерий. Снижение вирулентности штаммов называют *аттенуацией* (ослаблением).

Синтез факторов патогенности тесно связан с различными факторами окружающей среды, в том числе с температурой, концентрацией ионов, осмотическим давлением, уровнем железа, pH, концентрацией кислорода и др. На каждом шаге инфекционного цикла (в процессе достижения бактериями своих биологических задач) в ответ на действия защитных ответов хозяина происходит динамическое включение и выключение различных генов, обеспечивающих синтез факторов патогенности.

Следует учитывать, что популяция бактерий в окружающей среде или в организме хозяина представляет собой не совокупность отдельных клеток, а сообщество, живущее по «социальным» законам, члены которого общаются между собой посредством понятного им языка. В настоящее время стало известно явление, получившее название *quorum sensing*, или чувство кворума.

Quorum sensing - межклеточный механизм бактериального общения, предназначенный для контроля за экспрессией генов в зависимости от плотности бактериальной популяции. Патогенным бактериям, вызывающим заболевание, необходимо достичь критической плотности для эффективного распространения и заселения соответствующих ниш в организме хозяина.

7.2.2. РОЛЬ МАКРООРГАНИЗМА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Организм человека-хозяина должен быть восприимчивым к возбудителю (видовой признак) и быть чувствительным к нему (индивидуальная характеристика), т.е. иметь инфекционную чувствительность. Степень чувствительности к возбудителю определяется уровнем естественной резистентности, или врожденным иммунитетом. Врожденная резистентность направлена на поддержание гомеостаза организма. Она имеет как клеточную (клетки покровов и внутренних барьеров, фагоцитирующие клетки, естественные киллеры), так и гуморальную (лизоцим, комплемент и др.) основу. На уровень врожденной резистентности организма к инфекции влияют возраст хозяина, эндокринологический и иммунологический статусы, состояние физической активности и центральной нервной системы, входные ворота инфекции и др.

Возраст существенно определяет уровень неспецифической защиты организма. У новорожденных в течение первого месяца жизни значительно снижена бактерицидная активность сыворотки крови. У детей чаще развиваются генерализованные формы инфекции, сепсис, тяжелее протекают многие инфекционные заболевания: сальмонеллезы, дизентерия, туберкулез и др. Уровень врожденной резистентности снижен у людей пожилого возраста. В связи с нарушением функции лизосом у пожилых снижена активность внутриклеточного уничтожения патогена, поэтому эти люди чаще болеют рецидивным сыпным тифом (болезнью Брилля) и чаще страдают от брюшнотифозного бактерионосительства.

Эндокринологический статус человека имеет важное значение в регуляции уровня врожденной резистентности. Глюкокортикоиды понижают уровень врожденной резистентности, а минералокортикоиды - повышают.

Иммунологический статус человека определяет его индивидуальную чувствительность к отдельным инфекциям.

Состояние физической активности человека регулирует уровень его врожденной резистентности. Интенсивные тренировки и участие в ответственных соревнованиях спортсменов-профессионалов истощают резервы их организмов, снижая их естественную резистентность. В то же время занятия физической культурой и повышение двигательного режима увеличивают врожденную резистентность организма к инфекции.

Центральная нервная система (ЦНС) принимает активное участие в регуляции уровня врожденной резистентности организма к инфекции. В условиях стресса врожденная резистентность организма резко снижается.

Значение для развития инфекции имеют и ее входные ворота - место проникновения возбудителя в организм человека. Они во многом определяют возможность развития инфекционного процесса. Вирус гриппа, попав в кожу или на слизистую оболочку ЖКТ, не в состоянии вызвать заболевание. Грипп возникнет только при условии колонизации возбудителем слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В связи с этим инфекции классифицируют на *воздушно-капельные* (грипп, менингококковая инфекция, дифтерия), *кишечные* (холера, дизентерия, гепатит А), *инфекции наружных покровов* (столбняк, газовая гангрена, бешенство), *трансмиссивные* (чума, малярия, туляремия).

7.2.3. РОЛЬ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Факторы внешней среды (физические, химические, биологические и социальные) существенно влияют на развитие, течение и исход инфекционного процесса.

Важным физическим фактором является температура. Действием разных температур определяется сезонность ряда инфекционных заболеваний. Подъем воздушно-капельных инфекций (острой респираторной вирусной инфекции - ОРВИ, гриппа) имеет место в

холодное время года (зимой), так как снижение в этот период температуры тела человека (простудный фактор) приводит к ослаблению естественной резистентности. Подъем кишечных инфекций регистрируется в летне-осенний период, когда в условиях высокой температуры возбудители кишечных инфекций (дизентерии, холеры, гепатита А, брюшного тифа) интенсивно размножаются во внешней среде, а также распространяются с пищевыми продуктами и водой.

Особенности питания, наличие витаминов в пище существенно влияют на врожденную резистентность. В весенний период в связи с авитаминозом обостряются хронические инфекционные заболевания (туберкулез, ревматизм и др.).

Социальный фактор является мощным фактором внешней среды, влияющим на устойчивость организма к инфекции. Вакцинопрофилактика приводит к формированию коллективного иммунитета, что позволяет управлять инфекционным процессом. Заболеваемость такими заболеваниями, как корь, дифтерия, полиомиелит, управляется коллективным иммунитетом. Инфекционной заболеваемости способствует техногенное загрязнение окружающей среды, приводящее к возникновению иммунодефицитов у человека.

7.3. ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОНЯТИЯ

Эпидемический процесс - процесс возникновения и распространения среди населения специфических инфекционных состояний - от бессимптомного носительства до манифестных заболеваний, вызванных циркулирующим в коллективе возбудителем. Эпидемический процесс обуславливает непрерывность взаимодействия трех его элементов:

- источника инфекции;
- механизмов, путей и факторов передачи;
- восприимчивого индивидуума.

Выключение любого из этих звеньев приводит к прерыванию эпидемического процесса. На развитие эпидемического процесса влияют социальные факторы окружающей среды.

Пусковым элементом эпидемического процесса является источник инфекции. Источник инфекции - экологическая система, в которой возбудитель нашел естественную среду обитания, где он размножается и выделяется в окружающую среду в жизнеспособном состоянии.

В зависимости от источников заражения человека различают антропонозные, зоонозные и сапронозные инфекции. При антропонозных инфекциях единственным источником заражения является человек (ВИЧ-инфекции, сифилис, брюшном тифе). При зоонозных инфекциях основным источником заражения являются животные (бешенство, бруцеллез). Возбудителями сапронозных инфекций являются микроорганизмы, обитающие во внешней среде (столбняк, возбудитель холеры). Источниками заражения сапронозами являются объекты внешней среды: почва (столбняк, газовая гангрена), вода.

Следующими элементами эпидемического процесса являются механизм, пути и факторы передачи.

Механизм передачи - способ перемещения возбудителя от источника инфекции в восприимчивый организм. Механизм передачи включает три этапа:

- выведение возбудителя из источника инфекции в окружающую среду;
- пребывание возбудителя в объектах окружающей среды, которые называются факторами передачи;

- проникновение возбудителя в чувствительный макроорганизм.

Различают *фекально-оральный*, *аэрогенный* (респираторный), *кровяной*, *контактный* и *вертикальный* (трансплацентарный) механизмы передачи.

Факторы передачи обеспечивают перенос возбудителя из источника инфекции в чувствительный организм. К ним относятся вода, воздух, почва, пища, предметы быта, членистоногие. Факторы передачи обеспечивают путь передачи возбудителя в чувствительный организм, т.е. 3-й этап механизма передачи. Для фекально-орального механизма возможны водный, пищевой (алиментарный) и контактно-бытовой (через предметы обихода) пути передачи; для аэрогенного - воздушно-капельный и воздушно-пылевой; для кровяного - через укусы кровососущих членистоногих (трансмиссивный), парентеральный, посттрансфузионный и трансплантационный; для контактного - контактно-бытовой и контактно-половой; для вертикального - трансплацентарный.

В соответствии с механизмом передачи все инфекционные болезни подразделяются:

- на инфекции с фекально-оральным механизмом передачи;
- инфекции дыхательных путей;
- инфекции с кровяным механизмом передачи;
- инфекции наружных покровов;
- инфекции, передаваемые половым путем.

Интенсивность эпидемического процесса выражается в показателях заболеваемости на 10 000 или 100 000 населения в год.

Особенности эпидемиологии инфекционного процесса позволяют классифицировать несколько форм инфекций.

Сporадические инфекции - единичные случаи на 100 000 населения в год.

При эпидемической инфекции заболевает население больших территорий (одной или нескольких стран); например, при гриппе, холере.

Под пандемией понимается такой уровень заболеваемости данной инфекционной болезнью, который резко превышает уровень обычных эпидемий.

Эндемическая инфекция локализуется в определенной географической местности, где возбудитель циркулирует между определенными видами животных на данной территории (чума, бруцеллез, туляремия), или обусловлена комплексом климатогеографических или социально-экономических факторов (например, холера в Индии).

Конвенционные (старое название - «карантийные»; от итал. *carante* - «сорок») инфекции характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью, быстрым распространением с широким охватом населения. Они попадают под действие международных медикосанитарных правил и подлежат международному санитарно-эпидемиологическому надзору. Правила обязывают национальные органы здравоохранения немедленно уведомлять Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о возникновении конвенционных болезней и регулярно сообщать об эпидемической ситуации в стране. Основная цель правил заключается в обеспечении противоэпидемической защиты государств от завоза инфекций. К конвенционным болезням относятся чума, желтая лихорадка, холера и натуральная оспа.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите период инфекционного заболевания, который характеризуется наличием неспецифических симптомов.

2. Назовите состояние инфекционного процесса, при котором возбудитель может быть выделен из крови.

3. Назовите тип инфекции, возбудитель которой локализуется в определенной географической местности.

4. Назовите фактор патогенности бактерий, который обеспечивает проникновение биологически активных веществ бактерий внутрь эукариотической клетки.

5. Назовите тип токсина, который является сильным антигеном и обладает специфическим эффектом.

ГЛАВА 8. ИММУНИТЕТ

8.1. ПОНЯТИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Термин «иммунитет» в переводе с латинского (*immunitas*) означает «освобождение, избавление от чего-либо». В современной биологии и медицине под иммунитетом подразумевают защиту организма от генетически чужеродных агентов экзогенного и эндогенного происхождения в целях сохранения и поддержания его структурной и функциональной целостности, биологической индивидуальности, а также видовых различий.

Иммунитет играет исключительно важную роль в жизнедеятельности организма, так как обеспечивает его нормальное функционирование, предохраняет от многочисленных болезней инфекционной и неинфекционной природы.

Изучением механизмов формирования и реализации иммунитета на различных уровнях организации живой материи, а также разработкой средств и методов иммунологической диагностики, профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней занимается иммунология.

Иммунология подразделяется на общую и частную и включает ряд направлений и дисциплин.

Общая иммунология изучает иммунологические процессы на молекулярно-генетическом, клеточном, органно-тканевом, индивидуальном и популяционном уровнях и разрабатывает фундаментальные вопросы иммунологии.

Частная иммунология занимается реализацией конкретных задач применительно к тем или иным медицинским проблемам, в том числе:

- *иммунопрофилактика* разрабатывает средства и методы диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней;

- *иммуноонкология* решает эти же задачи применительно к злокачественным новообразованиям, а *аллергология иммунопатология* - применительно к аллергиям, аутоиммунным и другим заболеваниям, связанным с нарушениями функций иммунной системы;

- *трансплантиционная иммунология* изучает пути преодоления иммунологической несовместимости при пересадке органов и тканей;

- *иммунология репродукции* исследует иммунологические взаимоотношения между плодом и матерью на всех этапах беременности и развития плода;

- *экологическая иммунология* изучает влияние на иммунную систему различных факторов среды обитания (социальных, экологических, профессиональных и др.) в целях разработки профилактических и лечебных мероприятий для оздоровления отдельных групп населения;

- иммунобиотехнология разрабатывает принципы получения и изготовления иммунобиологических препаратов лечебного, профилактического и диагностического назначения (вакцин, Ig, фагов, эубиотиков, иммуномодуляторов, диагностикумов и др.).

Сегодня иммунология пронизывает буквально все направления профилактической и клинической медицины. Она решает такие важные проблемы, как диагностика, профилактика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний, аллергических состояний, злокачественных новообразований, изучает вопросы трансплантации органов и тканей, нарушений репродукции и др. Благодаря достижениям в области иммунологии был разработан и внедрен в практику целый ряд иммунобиологических (вакцин, сывороток, иммуномодуляторов и др.) и иммунодиагностических препаратов.

Различают врожденный и приобретенный иммунитет.

Врожденным (видовым) иммунитетом называют присущую данному виду животных или человека генетически закрепленную невосприимчивость (нечувствительность) к определенным возбудителям болезней или другим чужеродным агентам.

Этот вид иммунитета передается из поколения в поколение и обусловлен биологическими особенностями вида. Механизм видового иммунитета не связан с распознаванием «свой-чужой», поэтому его можно отнести к неспецифической резистентности. Он может быть абсолютным и относительным. Например, человек нечувствителен к некоторым возбудителям инфекционных болезней животных (чуме крупного рогатого скота; вирусным инфекциям, поражающим птиц, и др.), а животные - к болезням человека (кори, скарлатине, дифтерии и др.).

Приобретенный иммунитет формируется в процессе жизни индивидуума. Он может возникать естественным путем (*естественно приобретенный иммунитет*) как результат перенесенного инфекционного заболевания (*постинфекционный иммунитет*) или вакцинации (*поствакцинальный иммунитет*) или искусственным путем после вакцинации, серотерапии и других манипуляций (*искусственно приобретенный иммунитет*).

Иммунитет по своему механизму бывает активным и пассивным.

- Активный иммунитет формируется в результате активного вовлечения в процесс иммунной системы под влиянием конкретного агента, например, при вакцинации или инфекции.

- Пассивный иммунитет обеспечивается введением в организм извне уже готовых, специфически настроенных к определенному АГ факторов иммунитета, например, Ig, иммунных сывороток, сенсибилизованных лимфоцитов, а также путем пассивной передачи АТ от матери к плоду через плаценту при внутриутробном развитии или при грудном вскармливании.

Как активный, так и пассивный виды иммунитета могут быть гуморальными (обусловленными преимущественно АТ), клеточными (обусловленными преимущественно иммунными клетками) и гуморально-клеточными (смешанной формы реагирования).

Если активный иммунитет может быть *напряженным и длительным*, то пассивный обычно бывает *менее выраженным и кратковременным*. Создание пассивного иммунитета используют для экстренной профилактики, а также для лечения инфекционных болезней, особенно при токсикоинфекциях (столбняке, ботулизме).

Различают также иммунитет стерильный и нестерильный. *Стерильный иммунитет* предполагает освобождение организма от чужеродного агента, а *нестерильный* существует только при его наличии в организме (например, при туберкулезе).

В зависимости от локализации иммунитет может быть также общим и местным. *Местный иммунитет* осуществляет защиту кожных покровов и слизистых

оболочек - наиболее вероятных путей попадания в организм экзогенных инфекционных агентов. *Общий* иммунитет обеспечивает генерализованную иммунную защиту внутренней среды макроорганизма. По направленности к тому или иному АГ иммунитет подразделяют на противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противогельминтный, антитоксический, противоопухолевый, трансплантационный.

8.2. СИСТЕМА ВРОЖДЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

К факторам врожденного иммунитета, или резистентности, относятся механические, физико-химические и биологические барьеры.

Механические барьеры создаются кожей и слизистыми оболочками. Они механически защищают организм от проникновения в него бактерий, вирусов, макромолекул. Этую же роль выполняют слизь и реснитчатый эпителий верхних дыхательных путей, освобождающие слизистые оболочки от попавших на них инородных частичек.

Целостные покровы здоровой кожи и слизистых оболочек непроницаемы для микроорганизмов и макромолекул. Однако при малозаметных микроповреждениях, воспалительных изменениях, укусах насекомых, ожогах и травмах микроорганизмы могут преодолевать этот барьер. Кроме того, некоторые микроорганизмы могут проникать в макроорганизм межклеточно и с помощью фагоцитов, переносящих их после поглощения через эпителий слизистых оболочек.

Физико-химическим барьером, повреждающим попадающие в организм чужеродные агенты, являются ферменты, хлористоводородная (соляная) кислота желудочного сока, альдегиды и жирные кислоты потовых и сальных желез кожи. На чистой и неповрежденной коже обычно содержится мало микроорганизмов, так как потовые и сальные железы постоянно выделяют на поверхности кожи вещества, обладающие бактерицидным действием (уксусную, муравьиную, молочную кислоты).

Желудок также является барьером для проникающих через полость рта бактерий, вирусов и других чужеродных агентов, так как они инактивируются и разрушаются под влиянием кислого желудочного содеримого ($\text{pH} = 1,5-2,5$) и ферментов. В кишечнике инактивирующими факторами являются ферменты пищеварительной системы (трипсин, панкреатин, липаза, амилаза и др.) и желчь, а также ферменты и бактериоцины, образуемые нормальной микрофлорой кишечника.

Функцию биологического барьера осуществляют две группы факторов - гуморальной (растворимые) и клеточной природы (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Факторы биологического барьера

Эффект	Клеточные факторы	Гуморальные факторы
Блокада размножения	Гранулема, нормальная микрофлора	Трансферрин, лактоферрин, α - и β -интерфероны
Блокада адгезии и инвазии	Фагоцитоз	Опсонины
Разрушение агента	Фагоцитоз, тромбоциты	Лизоцим, комплемент, миелопероксидаза, β -лизины

8.2.1. КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

К группе клеточных факторов относят фагоциты (фагоцитоз), тромбоциты и нормальную микрофлору.

Фагоциты и осуществляемый ими феномен фагоцитоза открыл и описал И. И. Мечников, который подразделил все фагоцитирующие клетки на макро- и микрофаги. В настоящее время все фагоциты объединены в единую мононуклеарную фагоцитирующую систему. К группе макрофагов относят тканевые макрофаги (альвеолярные, перитонеальные и др.), клетки Лангерганса (белые отростчатые эпидермоциты) и Гренштайна (эпидермоциты кожи), клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоциты), к микрофагам - нейтрофилы и эозинофилы в крови и др. Фагоциты препятствуют адгезии чужеродных агентов на слизистой оболочке, удаляют и разрушают их путем фагоцитоза.

Фагоцитоз (от греч. *phagos* - «пожираю» и *cytos* - «клетка») является одним из древнейших и основных факторов, обеспечивающих резистентность макроорганизма, защиту от чужеродных и инородных веществ, в том числе микроорганизмов.

Процесс фагоцитоза имеет несколько стадий:

- приближение фагоцита к объекту (хемотаксис);
- адгезию объекта на поверхности фагоцита;
- поглощение объекта;
- переваривание объекта.

Поглощение фагоцитируемого объекта (микроорганизма, АГ, макромолекул) осуществляется путем инвагинации клеточной мембранны с образованием в цитоплазме фагосомы, содержащей объект. Затем происходит слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием фаголизосомы, в которой объект переваривается с помощью ферментов.

В том случае, если проходят все стадии и процесс заканчивается перевариванием объекта, фагоцитоз называется *завершенным*. В противном случае наблюдается *незавершенный фагоцитоз*. При этом поглощенные микроорганизмы не погибают, а иногда даже размножаются в фагоцитах.

Активность фагоцитов характеризуется фагоцитарным показателем и опсенофагоцитарным индексом. *Фагоцитарные показатели* оцениваются по количеству бактерий, поглощенных или переваренных одним фагоцитом в единицу времени. *Опсенофагоцитарный индекс* представляет собой отношение фагоцитарных показателей, полученных с сывороткой, содержащей опсонины, к сыворотке без них. Эти показатели используют в клинической практике для определения иммунного статуса организма человека.

Тромбоциты играют важную роль в иммунитете, выделяя биологически активные вещества (гистамин, лизоцим, лизины, лейкины, простагландини и др.), которые участвуют в процессах разрушения чужеродных агентов и воспаления.

Гранулема, т.е. клеточный вал вокруг чужеродного агента, также является древним механизмом торможения его воздействия и функционирования путем экранирования от окружающих тканей. Гранулема возникает при невозможности устранения из организма чужеродного агента и запуска иммунного ответа. Пример - водонерастворимый объект, возбудитель туберкулеза.

Нормальная микрофлора - естественные обитатели биотопов тела макроорганизма, которые путем синтеза бактериоцинов осуществляют *колонизационную резистентность*: предотвращают заселение и сдерживают размножение гнилостной и гноеродной микрофлоры.

8.2.2. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Группа гуморальных факторов представлена опсонинами, ингибиторами ферментных систем и литическими факторами.

Опсонины - белки в плазме крови, способные неспецифически сорбироваться на чужеродных агентах, экранировать их адгезины, рецепторы и препятствовать их адгезии и инвазии в макроорганизме. К опсонинам относят фибронектин, пропердин, маннозосвязывающий белок, белки острой фазы и др.

Фибронектин - универсальный белок в плазме крови и тканевых жидкостях, синтезируется макрофагами и обеспечивает опсонизацию АГ и связывание клеток с чужеродными веществами.

Пропердин - γ -глобулин в нормальной сыворотке крови, способствующий активации комплемента и, таким образом, участвующий во многих иммунологических реакциях.

Маннозосвязывающий белок (МСБ) - нормальный протеин в плазме крови, способный прочно связываться с остатками маннозы на поверхности клеточной стенки некоторых бактерий и активировать комплемент по лектиновому пути.

К **белкам острой фазы** относятся С-реактивный белок (СРБ), противовоспалительные и другие белки, которые вырабатываются в печени в ответ на повреждение тканей и клеток. СРБ способствует опсонизации бактерий и является индикатором воспаления.

Ингибиторы ферментных систем способны блокировать биосинтетические процессы в клеточных системах и останавливать их рост и размножение. К данным факторам относят трансферрин, лактоферрин, интерфероны.

Трансферрин - белок в плазме крови, синтезируемый в печени, имеет высокое сродство к ионам железа. Трансферрин присутствует в слизистых оболочках, где связывает эти ионы, конкурируя с бактериями, и тем самым снижает эффективность их метаболизма и возможность размножения.

Лактоферрин обнаруживаются в молоке, сходен по биологической активности с трансферрином.

Интерферон - белок, синтезируемый клетками иммунной системы и соединительной ткани. В зависимости от того, какими клетками синтезируется интерферон, различают три его вида: α -интерферон - вырабатывается лейкоцитами, β -интерферон - клетками соединительной ткани, фибробластами, γ -интерферон (иммунный) - Т-лимфоцитами. Интерфероны синтезируются клетками постоянно. Их продукция резко возрастает при инфицировании организма вирусами, а также при воздействии индукторов интерферона (интерфероногенов). Интерфероны- α и - β участвуют в противовирусной защите - блокируют белковый синтез в зараженных вирусом клетках, γ -интерферон является регулятором активности клеток иммунной системы.

Интерферон, полученный генно-инженерным способом, называется *рекомбинантным*. Его широко применяют как профилактическое и лечебное средство при вирусных инфекциях, новообразованиях и иммунодефицитах.

Литические факторы, обеспечивающие разрушение чужеродных агентов, включают лизоцим, комплемент, β -лизины и др.

Лизоцим - гидролитический фермент, синтезируемый фагоцитирующими клетками. Он постоянно содержится практически во всех жидкостях и тканях организма: в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, на слизистых оболочках урогенитальной системы, дыхательных путей и ЖКТ, но отсутствует в спинномозговой жидкости и передней камере глаза. Лизоцим разрушает клеточную стенку грамположительных бактерий, что приводит к их осмотическому лизису и способствует фагоцитозу.

Система комплемента - сложный комплекс белков в сыворотке крови, активация которого способна вызвать разрушение целой клетки. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, 9 из которых являются основными компонентами, их обозначают С1, С2, С3... С9. Функции комплемента многообразны, он является составной частью многих иммунологических реакций, направленных на освобождение организма от микроорганизмов и других чужеродных клеток и АГ.

Механизм активации комплемента очень сложен и представляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций. В результате образуется активный цитотоксический комплекс, нарушающий целостность ЦПМ эукариотической клетки или клеточной стенки бактерий и вызывающий их осмотический лизис. Существуют три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый.

По классическому пути комплемент активируется комплексом «антиген-антитело», а по альтернативному и лектиновому - без участия АТ, агрегатами с некоторыми белками в сыворотке крови. Активация комплемента осуществляется в присутствии Ca^{2+} и Mg^{2+} .

β-Лизины - белки в сыворотке крови, которые синтезируются тромбоцитами и повреждают ЦПМ бактерий.

Факторы врожденной резистентности участвуют в защите организма от любых АГ независимо от их природы и характера. Они не имеют специфической направленности действия применительно к конкретному АГ, поэтому их называют факторами неспецифической резистентности.

Между факторами врожденного и приобретенного иммунитета существуют тесная связь и взаимодействие. Так, чужеродные агенты, прежде чем проникнуть в организм, должны преодолеть механические и физико-химические барьеры. Если эти барьеры преодолены, на пути АГ возникает третий мощный барьер в виде клеточной реакции и многочисленных гуморальных факторов. В случае неспособности факторов врожденного иммунитета устраниить из организма чужеродный агент в течение 4 ч подключается система приобретенного иммунитета. Однако врожденный иммунитет будет продолжать действовать не только до полного устранения угрозы (нейтрализации и обезвреживания) со стороны интервента, но и до восстановления структурной и функциональной целостности организма (репарации дефектов).

8.3. ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Реализацию приобретенного иммунитета осуществляют иммунная система. Принцип ее действия основан на распознавании «свой-чужой». Иммунная система включает специализированную, анатомически обособленную лимфоидную ткань, разбросанную по всему организму в виде различных лимфоидных образований и отдельных клеток. Суммарная масса этой ткани составляет 1-2% массы тела.

Анатомически иммунная система подразделена на центральные и периферические органы. К центральным органам относятся костный мозг и тимус (вилочковая железа), а к периферическим - лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани (пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины), а также селезенка, кровь и лимфа. Схематическое строение иммунной системы изображено на рис. 8.1.

Основные функциональные клетки лимфоидной системы - лимфоциты, кроме них - мононуклеарные и гранулярные лейкоциты, а также тучные клетки. Часть клеток сосредоточена в отдельных органах иммунной системы, другие клетки свободно перемещаются с током крови и лимфы по всему организму. Функциональное деление иммунной системы подразумевает выделение зон контроля входных ворот чужеродных

агентов (кожи, слизистых оболочек), контроля внутренней среды организма и генеративной зоны.

Центральные органы иммунной системы - костный мозг и вилочковая железа, или тимус. Это органы воспроизведения клеток иммунной системы - рождения, размножения, дифференцировки и «обучения» клеток иммунной системы. У птиц к центральным органам иммунной системы относят сумку Фабрициуса (*bursa Fabricii*), локализованную в области клоаки.

Костный мозг содержит полипотентные стволовые клетки, являющиеся родоначальницами всех форменных элементов крови и, соответственно, клеток иммунной системы. В костном мозге происходят дифференцировка и размножение популяции *B-лимфоцитов* (от англ. *bone marrow* - «костный мозг»), которые затем разносятся по всему организму кровотоком. Здесь же образуются предшественники лимфоцитов, мигрирующих впоследствии в тимус и образующих популяцию *T-лимфоцитов* (от англ. *thymus* - «тимус»). Фагоциты и их предшественники также образуются в костном мозге.

Вилочковая железа (тимус, или зобная железа) расположена в верхней части загрудинного пространства. В тимусе находится большое количество эпителиальных клеток - *тимоцитов* («клеток-нянек»), участвующих в «обучении» Т-лимфоцитов. Предшественники Т-лимфоцитов, образовавшиеся в костном мозге, поступают в тимус, проходят «обучение», активно размножаются и превращаются в зрелые Т-лимфоциты, способные распознавать чужеродные агенты. Зрелые формы Т-лимфоцитов мигрируют с кровотоком из тимуса в другие органы и ткани, заполняя присущие им зоны. Процесс обучения складывается из селекции клеток, способных к размножению и не способных распознавать «свое как чужое». Клетки, не прошедшие профессиональный отбор, подлежат уничтожению.

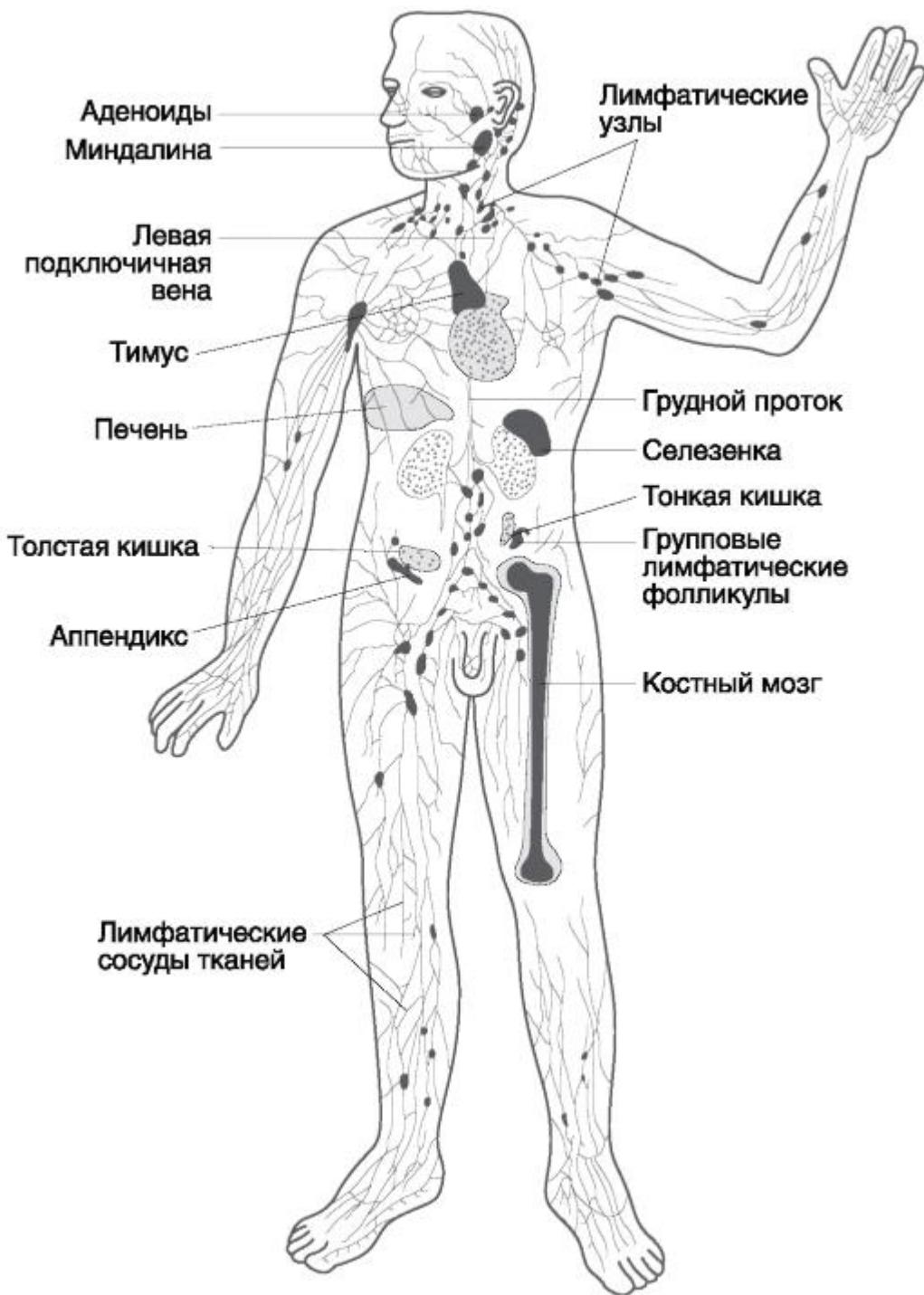


Рис. 8.1. Иммунная система человека

Периферические органы иммунной системы - селезенка, аппендиц, миндалины глоточного кольца, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), лимфатические узлы, кровь, лимфа. В этих органах локализуются клетки иммунной системы, которые непосредственно осуществляют иммунный надзор. Они обеспечивают местный иммунитет слизистой оболочки кишки и ее просвета, носоглотки, ротовой полости, верхних дыхательных путей и мочеполовой системы. Здесь происходят стимуляция клеток иммунной системы, развитие специфической иммунной реакции и обезвреживание чужеродного агента. *Лимфатические узлы* выполняют функцию биологического сита: через них фильтруется лимфа, задерживаются и концентрируются чужеродные агенты. *Селезенка* - орган, через который фильтруется кровь. В селезенке задерживаются «состарившиеся» эритроциты («кладбище эритроцитов»).

8.3.1. ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Основные клетки иммунной системы - лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. По функциональной активности иммунокомпетентные клетки подразделяют на регуляторные и эффекторные. *Регуляторные клетки* управляют функцией иммунной системы путем выработки медиаторов - иммуноцитокинов. *Эффекторные клетки* являются исполнителями иммунного реагирования и действуют на объект непосредственно либо путем биосинтеза биологически активных веществ (АТ).

Лимфоциты - подвижные мононуклеарные клетки, которые в зависимости от места созревания в организме подразделяются на Т- и В-лимфоциты. Лимфоциты непосредственно распознают генетически чужеродные молекулы и участвуют в регуляции иммунного ответа, формировании гуморального и клеточного иммунитета, иммунологической толерантности и памяти, а также в реакциях гиперчувствительности. Лимфоциты постоянно рециркулируют между различными органами и тканями.

В-лимфоциты - эффекторные иммунокомпетентные клетки, ответственные за синтез Ig, участвующие в формировании гуморального иммунитета, иммунологической памяти, гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). Активностью В-лимфоцитов управляют молекулярные АГ и клетки-регуляторы: Т-хелперы и фагоциты.

Популяция *T-лимфоцитов* включает субпопуляции клеток-регуляторов (Т-хелперы) и клеток-эффекторов (Т-киллеры), различающихся по рецепторному аппарату и специфическим продуктам биосинтеза. Т-лимфоциты обеспечивают клеточные формы иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа - ГЗТ, трансплантационный, противовирусный, противоопухолевый иммунитет), определяют силу и продолжительность иммунной реакции.

Т-хелперы (помощники) - субпопуляция Т-лимфоцитов-регуляторов, выполняющих регуляторную функцию. Основным продуктом биосинтеза Т-хелперов являются иммуноцитокины (интерлейкин, γ -интерферон и др.), с помощью которых они воздействуют на клоны Т- и В-лимфоцитов, включая созревание, пролиферацию и дифференцировку эффекторных клеток.

Т-киллеры - субпопуляция Т-лимфоцитов-эффекторов, на долю которых приходится примерно 25% всей популяции Т-лимфоцитов. Т-киллер распознает клетки с измененной структурой, поэтому его мишенью являются мутировавшие, а также пораженные вирусом клетки или трансплантаты. Т-киллеры синтезируют ферменты-токсины - *перфорин*, *гранзимы* и *гранулизин*, разрушающие генетически чужеродные клетки.

Макрофаги - самая многочисленная фракция иммунокомпетентных клеток, гетерогенная по морфологическим свойствам. Они обладают регуляторной и эффекторной активностью, вырабатывают иммуноцитокины, ферменты и другие биологически активные вещества и обеспечивают вне- и внутриклеточное разрушение (киллинг) чужеродного агента, фагоцитоз, переработку и представление его фрагментов Т-хелперам.

Имеются также *NK-клетки* (естественные киллеры), в определенной мере обеспечивающие противоопухолевый иммунитет, защиту от внутриклеточных паразитов, а также предохраниющие от атаки иммунными факторами отдельные ткани организма, включая эмбрион.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) захватывают, перерабатывают (переваривают) и представляют фрагменты чужеродного агента Т-хелперам для распознавания «свой-чужой». Основными АПК являются *дендритные клетки*, *В-лимфоциты* и *макрофаги*.

Дендритные клетки - клетки костномозгового происхождения, выполняющие функцию АПК.

8.3.2. МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КООПЕРАЦИЯ

В иммунной защите организма участвуют три вида клеток: макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Деятельность этих клеток направлена на распознавание и уничтожение генетически чужеродных веществ и объектов, регуляцию функционирования компонентов иммунной системы и поддержание гомеостаза. Такая работа осуществляется в постоянном взаимодействии всех типов иммунокомпетентных клеток, т.е. в условиях межклеточной кооперации. Связующим звеном между клетками иммунной системы служат рецепторы, иммуноцитокины и другие медиаторы. Схему межклеточной кооперации можно упрощенно проиллюстрировать на примере активации В-лимфоцитов (рис. 8.2).

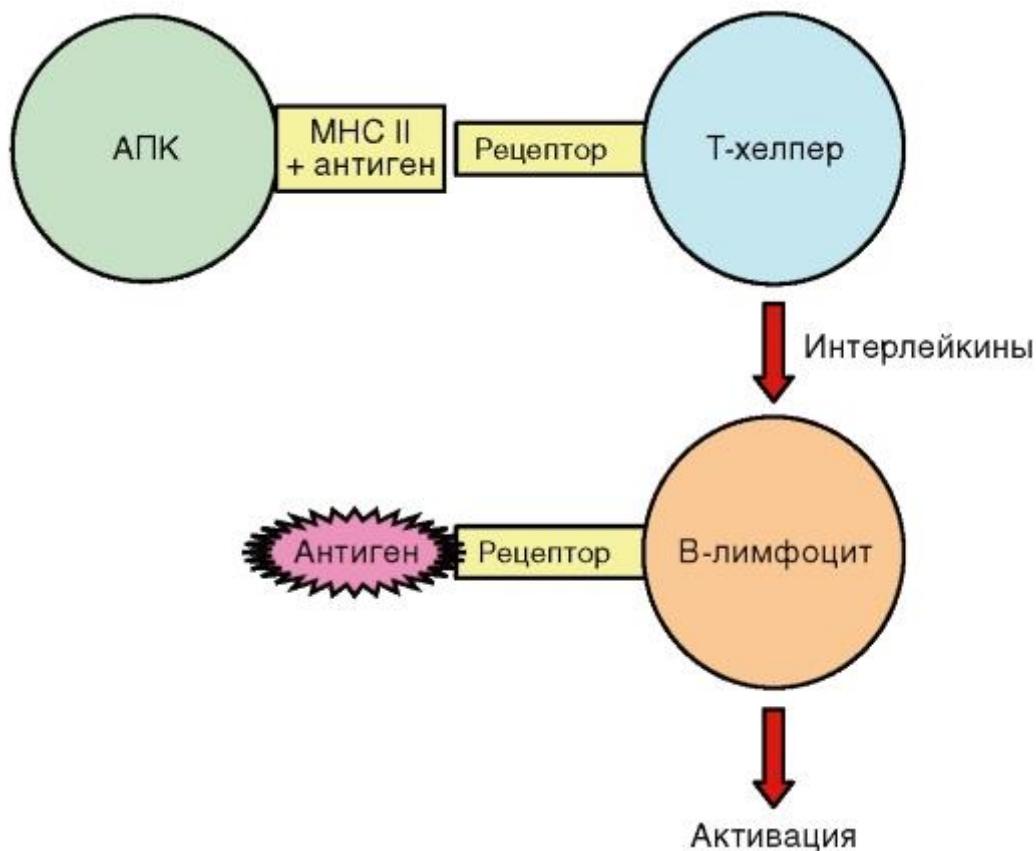


Рис. 8.2. Схема межклеточной кооперации «МНС II-антитело главного комплекса гистосовместимости II класса» (пояснения см. в тексте)

При появлении в организме чужеродного агента он захватывается АПК и переваривается, его фрагмент предоставляемся Т-хелперу для определения «свой-чужой». В случае распознавания чужеродности АПК и Т-хелпер начинают вырабатывать иммуноцитокины, запускающие в В-лимфоцитах пролиферативные и дифференцировочные процессы, в результате чего формируется клон В-лимфоцитов, синтезирующих АТ, высокоспецифичные к данному агенту.

8.3.3. АНТИГЕНЫ

Точкой приложения иммунной системы являются чужеродные агенты, или антигены, - полимеры биоорганической природы, генетически чужеродные для макроорганизма, вызывающие в нем иммунные реакции, направленные на их устранение.

АГ имеют самое разнообразное происхождение. Ими являются бактерии, грибы, простейшие, вирусы, клетки животных и растений, продукты их жизнедеятельности. Они могут образовываться в процессе природного биологического синтеза, а также появляться в

собственном организме при структурных изменениях уже синтезированных нормальных молекул или при генетической мутации. АГ могут быть получены искусственно направленным химическим синтезом. Однако в любом случае молекула АГ будет отличаться генетической чужеродностью по отношению к макроорганизму, в котором она находится.

АГ попадают в макроорганизм различными путями: через кожные покровы или слизистые оболочки, непосредственно во внутреннюю среду, минуя покровы, или образовываться внутри организма. АГ распознаются иммунокомпетентными клетками и вызывают разнообразные иммунологические реакции, направленные на их инактивацию, разрушение и удаление.

Свойства антигенов

Характерными свойствами АГ являются антигенностъ, специфичность и иммуногенность.

Антигенностъ - потенциальная способность молекулы АГ взаимодействовать с факторами иммунитета (АТ, эффекторными лимфоцитами).

Специфичность - способность АГ избирательно реагировать со строго определенными АТ или клонами лимфоцитов. При этом взаимодействие происходит не со всей молекулой АГ, а только с ее небольшим участком, который получил название «антигенная детерминанта», или «эпигенотип».

Иммуногенность - способность АГ вызывать иммунную защиту макроорганизма. Степень иммуногенности зависит от самого АГ (чужеродности, природы, химического состава, молекулярной массы, структуры, растворимости), реактивности макроорганизма и условий среды обитания.

Чужеродность - обязательное условие реализации иммуногенных свойств. Чем дальше в филогенетическом развитии организмы отстоят друг от друга, тем большей иммуногенностью обладают их АГ по отношению друг к другу.

Иммуногенность в значительной степени зависит от природы АГ. Известно, что наиболее выраженными иммуногенными свойствами обладают белки. Чистые полисахариды, нуклеиновые кислоты и липиды, напротив, менее иммуногенны. В то же время ЛПС, гликопротеины, липопротеины способны в достаточной мере активировать иммунную систему.

Большое значение имеет относительная молекулярная масса АГ. Так, небольшие полипептидные молекулы с массой менее 5000 Д (дальтон), как правило, не иммуногенны. В то же время полисахарид с молекулярной массой 600 000 Д достаточно хорошо индуцирует в организме человека иммунную реакцию.

На иммуногенность также влияет структура АГ. При равной молекулярной массе (около 70 000 Д) альбумин является более сильным антигеном, чем гемоглобин. Белок коллаген (молекулярная масса - 330 000 Д) обладает значительно меньшей иммуногенностью по сравнению с альбумином, масса которого почти в 5 раз меньше.

Важным условием иммуногенности является растворимость АГ. Например, такие высокомолекулярные белки, как кератин и меланин, не могут быть получены в виде коллоидного раствора и не являются АГ.

На иммунный ответ влияют динамика поступления АГ в организм, способ его введения и количество. Иммуногенность зависит также от состояния макроорганизма. Хорошо известно, что результат иммунизации в определенной мере связан с генотипом особи и его функциональным состоянием.

Различают полноценные и неполноценные АГ. Полноценные АГ обладают выраженной антигенностъю и иммуногенностью. Такие вещества имеют достаточно большую

молекулярную массу (более 10 000 D) и большой размер молекулы (частицы) в виде глобулы. *Неполноценные АГ (гаптены)*, напротив, не способны при введении в организм индуцировать иммунный ответ, так как обладают крайне низкой иммуногенностью. Однако свойство антигенных они не утратили, что позволяет им специфически взаимодействовать с АТ и лимфоцитами. Чаще всего гаптенами являются низкомолекулярные соединения (с молекулярной массой ниже 1000 D). При укрупнении гаптена - соединении его прочной связью с какой-либо белковой молекулой - он приобретает свойство полноценного АГ.

Иммуногенностью можно управлять, воздействуя на перечисленные факторы. Существует группа веществ, называемых *адьювантами* (см. раздел 8.8), которые способны усиливать это свойство АГ.

Антигены организма человека

Изучение антигенных свойств тканей человека было начато после открытия К. Ландштейнером в 1901 г. групповых антигенов эритроцитов (системы AB0). На сегодняшний день их известно более 250. Наиболее важное клиническое значение имеют АГ системы AB0 и Rh (резус-фактора) при переливаниях крови (гемотрансфузии), пересадке органов и тканей, для предупреждения и лечения осложнений беременности. АГ системы AB0 определяют наличие в человеческой популяции четырех групп крови: 0 (I), A (II), B (III) и AB (IV). Переливание пациенту крови, несовместимой по группе, как правило, приводит к острому состоянию - *гемолитическому шоку*.

По резус-фактору в популяции людей различают две группы: *резус-положительные* и *резус-отрицательные*. Совпадение по резусфактору важно не только при переливании крови, но также для течения и исхода беременности. У резус-отрицательной матери на резусположительный плод вырабатываются антирезусные АТ, которые могут привести к прерыванию беременности или к развитию желтухи новорожденного (внутрисосудистому иммунному лизису эритроцитов), особенно при повторной беременности.

Помимо указанных АГ, на цитоплазматических мембранах клеток организма находятся антигены гистосовместимости - HLA (*Human Leukocyte Antigene* - антигены лейкоцитов человека). Они играют важную роль в развитии иммунного ответа, отторжении трансплантатов и других реакциях.

HLA обнаруживаются на ЦПМ практически всех клеток макроорганизма. Из них наиболее изучены HLA I и II класса. HLA имеют сложную, строго индивидуальную структуру. Каждый человек строго уникален по набору HLA, исключение составляют только однояйцевые близнецы.

- Антигены гистосовместимости I класса обнаруживаются на поверхности практически всех клеток, кроме эритроцитов и клеток ворсинчатого трофобласта (профилактика отторжения плода). В настоящее время у человека различают более 200 их различных типов, образующих бесконечное множество вариантов. HLA являются маркерами «своего» для иммунокомпетентных клеток, т.е. «биологическим паспортом» макроорганизма. Зараженные вирусом или мутировавшие клетки изменяют структуру HLA I класса. Т-киллер распознает отклонение от нормы и уничтожает такую клетку.

- Антигены гистосовместимости II класса участвуют в индукции приобретенного иммунного ответа. Они присутствуют на ЦПМ АПК и предоставляют Т-хелперам фрагмент АГ для распознавания чужеродности.

На ЦПМ иммунокомпетентных клеток обнаруживаются *CD-антигены* (*Cell Differentiation antigens*) - антигены клеточной дифференцировки, которые используются для распознавания клеточных популяций. Например, CD3 экспрессируется в популяции Т-лимфоцитов, CD4 - в популяции Т-хелперов, CD8 - в популяции цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров), CD11a - в популяции моно- и гранулоцитов, CD11b - в популяции

естественных киллеров, CD19-22 - в популяции В-лимфоцитов. CD-антигены имеют значение в диагностике иммунодефицитных состояний. Определение CD-маркеров осуществляется в серологических реакциях с использованием моноклональных АТ.

Аутогенные антигены (автоантигены) - АГ собственного организма. В нормальных условиях они не вызывают реакции иммунной системы вследствие либо иммунологической толерантности (невосприимчивости), либо недоступности для контакта с факторами иммунитета - это так называемые *забарьерные* АГ. При срыве толерантности или нарушении целостности биологических барьера (наиболее частая причина - травма) компоненты иммунной системы начинают специфически реагировать на аутоантигены выработкой специфических факторов иммунитета (автоантител, клонов аутореактивных лимфоцитов).

Антигены микроорганизмов

В структуре бактериальной клетки определяются несколько типов АГ, которые специфичны для семейств, родов и видов. Внутри видов могут быть выделены серогруппы и серологические варианты (серовары).

В структуре бактериальной клетки различают жгутиковые (Н), соматические (О), капсульные (К) и некоторые другие АГ (рис. 8.3).

- Жгутиковый (Н) АГ локализован в локомоторном аппарате бактерий - жгутиках. Он состоит из белка флагеллина, который термолабилен (при нагревании быстро разрушается и теряет свою специфичность).

- Соматический (О) АГ связан с клеточной стенкой бактерий. Его основу составляют ЛПС, что придает ему термостабильность, и он не разрушается при кипячении.

- Капсульные (К) АГ расположены на поверхности клеточной стенки, встречаются у бактерий, образующих капсулу. Некоторые из них термостабильны, другие термолабильны. Вариантом капсульного АГ является *Vi-антиген*. Его можно обнаружить на поверхностях возбудителя брюшного тифа и некоторых других энтеробактерий, которые обладают высокой вирулентностью, в результате чего он получил название *антигена вирулентности*.

Антигенными свойствами обладают также бактериальные белковые токсины, ферменты и некоторые другие белки, секретирующиеся бактериями в окружающую среду. В антигенном составе некоторых бактерий выделяется группа АГ с сильно выраженной иммуногенностью, названных *протективными*.

В структуре вирусной частицы различают несколько групп АГ: *ядерные* (коровье) (от англ. *core* - «ядро, стержень»), *капсидные* (оболочечные) и *суперкапсидные*. На поверхности некоторых вирусных частиц встречаются особые *V-антигены* - гемагглютинин и НА. Антигенный состав вириона зависит от его строения. Антигенная специфичность простоорганизованных вирусов связана с *нуклеопротеидами*. Эти вещества хорошо растворяются в воде и поэтому обозначаются как *S-антигены* (от лат. *solutio* - «раствор»). У сложноорганизованных вирусов часть АГ связана с нуклеокапсидом, а другая локализуется во внешней оболочке - *суперкапсиде*.

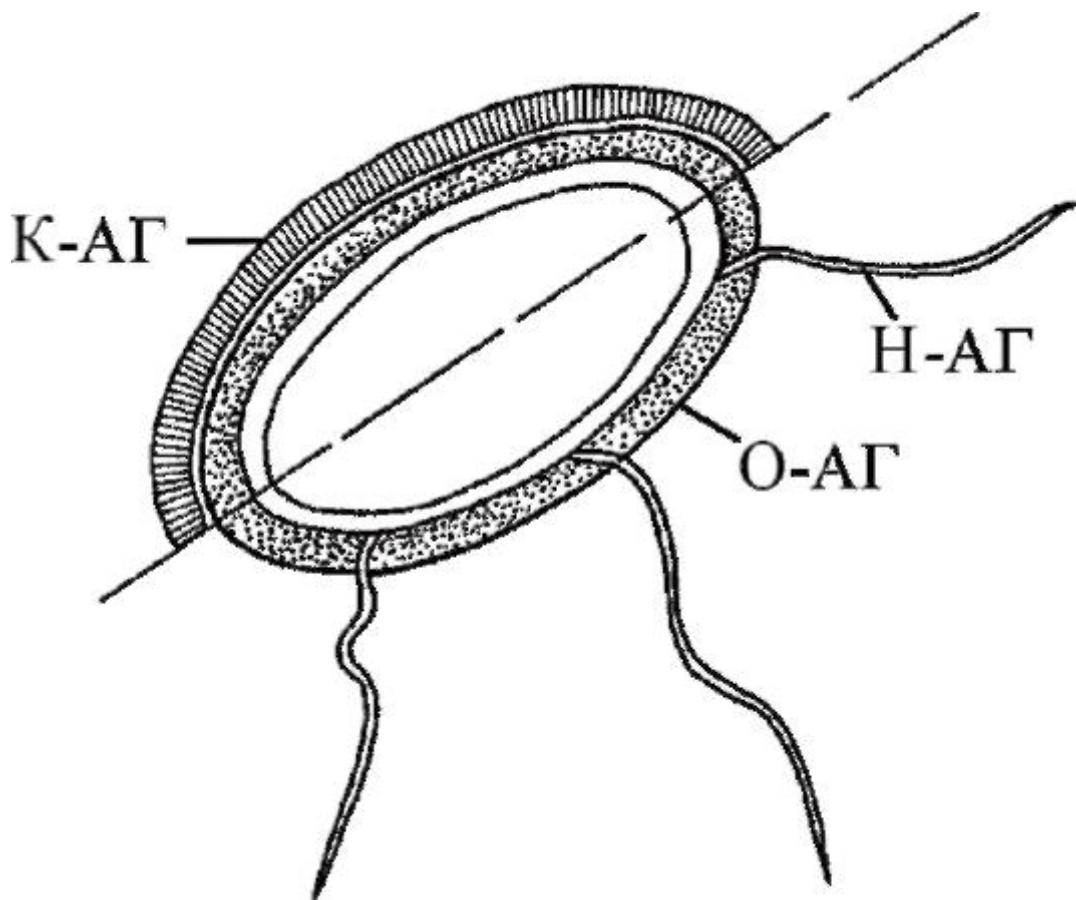


Рис. 8.3. Антигены бактерий (пояснения см. в тексте)

АГ многих вирусов отличаются высокой степенью изменчивости, что связано с мутациями, часто происходящими в их генетическом аппарате. Примерами могут служить вирус гриппа, ВИЧ и др.

8.4. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ

Основными формами иммунного реагирования являются антителообразование, иммунный фагоцитоз, опосредованный клетками киллинг (уничтожение), реакции гиперчувствительности, иммунологическая память и иммунологическая толерантность.

Все элементы иммунной системы имеют единый принцип активации и практически одновременно реагируют на изменение гомеостаза. Однако в зависимости от характера антигенного воздействия наблюдается неравномерное стимулирование: одна или несколько форм становятся ведущими, в то время как другие могут практически не проявляться. Например, при токсиконемической инфекции преимущественно активируется продукция АТ, так как организму необходимы иммуноглобулины-антитоксины, которые способны нейтрализовать токсины. При туберкулезной инфекции, наоборот, основную функциональную нагрузку несут факторы клеточного иммунитета (макрофаги, Т-лимфоциты).

Антитела, их природа и функция

Одной из основных форм иммунного ответа на внедрение в организм антигена является синтез АТ. Антитела - это белки γ -глобулиновой фракции в плазме крови, способные специфически связываться с АГ. Исходя из своей структуры, АТ получили название «иммуноглобулины», их обозначают символом Ig. Они синтезируются В-лимфоцитами и их потомками - плазматическими клетками.

Молекулярное строение антител

Молекулы Ig различных классов, несмотря на их видимое разнообразие, имеют универсальное строение и состоят из двух пар полипептидных цепей: двух тяжелых (H) и двух легких (L). Тяжелые и легкие цепи соединены между собой *попарно дисульфидными (-S-S-)* связями (рис. 8.4).

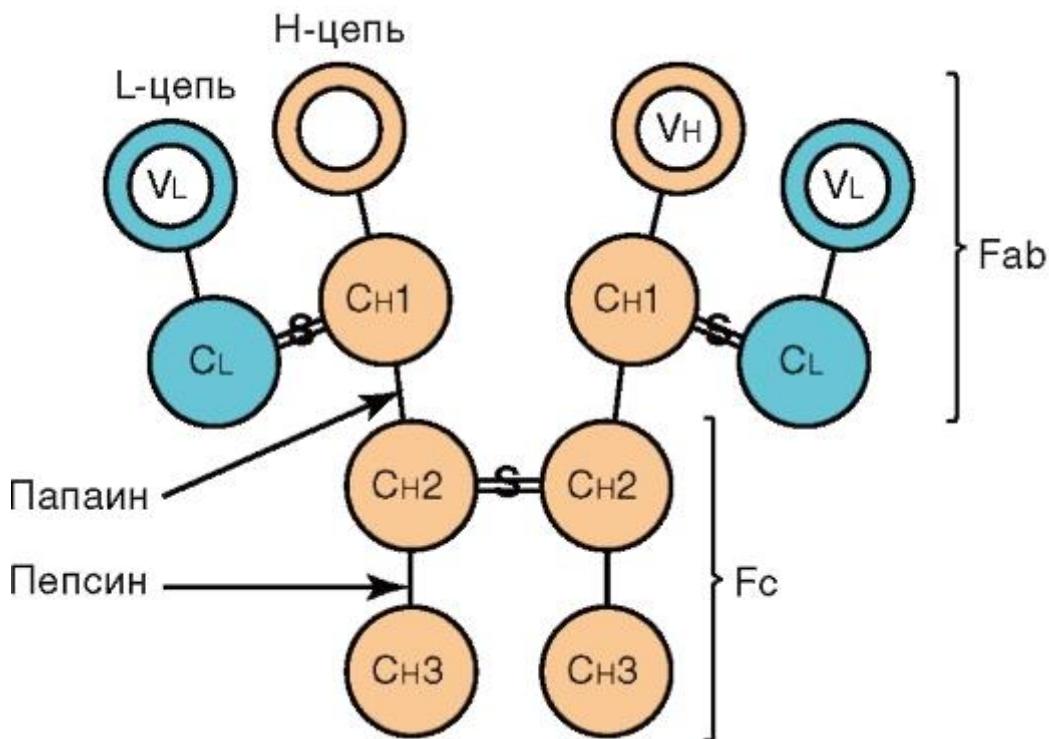


Рис. 8.4. Схема строения молекулы иммуноглобулина класса G: V - вариабельный домен; C - константный домен; S - дисульфидная связь шарнирного участка

Вторичная структура полипептидных цепей молекул Ig имеет доменное строение: ее отдельные участки цепи свернуты в глобулы (домены). Таких доменов в составе тяжелой цепи бывает четырепять, а в легкой - два. Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислотных остатков.

Домены различаются по постоянству аминокислотного состава. Выделяют *C-домены* (от англ. *mutant* - «постоянный») с относительно постоянной структурой полипептидной цепи и *V-домены* (от англ. *variable* - «изменчивый») - с переменной структурой.

В составе легкой цепи есть по одному V- и C-домену, а в тяжелой - один V-домен и три-четыре C-домена.

Вариабельные домены легкой и тяжелой цепей совместно образуют участок, который специфически связывается с АГ, - *антигенсвязывающий центр (Fab-фрагмент)*. В каждой молекуле АТ также имеется *Fc-фрагмент*, ответственный за взаимодействие с комплементом и его активацию, за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма и некоторых микроорганизмов.

Механизм взаимодействия антитела с антигеном

Взаимодействие молекулы Ig с АГ происходит за счет ограниченного участка - *антигенсвязывающего центра*, взаимодействующего не со всей молекулой АГ, а лишь с ее *антигеннной детерминантой*. Эффективность взаимодействия АТ с АГ зависит от условий, в которых происходит реакция: рН, осмотической плотности, солевого состава и температуры среды.

Структурно-функциональные особенности иммуноглобулинов различных классов является филогенетически наиболее древним, синтезируется предшественниками и зрелыми В-лимфоцитами, образуется в начале первичного иммунного ответа, являясь показателем острой инфекции первым начинает синтезироваться в организме новорожденного (определяется уже на 20-й неделе внутриутробного развития), не проходит через плаценту, активирует комплемент. Обнаружение специфических АТ изотипа M в сыворотке крови новорожденного указывает на бывшую внутриутробную инфекцию или дефект плаценты.

В зависимости от строения тяжелой цепи различают пять классов, или изотипов Ig: G, M, A, E, D (рис. 8.5).

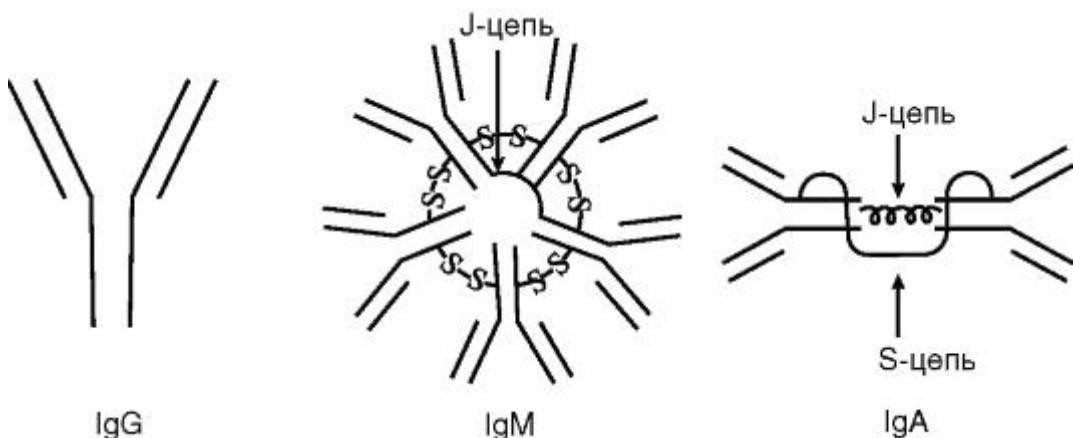


Рис. 8.5. Схема строения иммуноглобулинов различных классов (пояснения см. в тексте)

Иммуноглобулины класса G (IgG) составляют основную массу Ig в сыворотке крови - на их долю приходится 70-80% всех сывороточных Ig. IgG - мономер, имеет два антигенсвязывающих центра (может связать две молекулы АГ), активирует комплемент, легко проходит через плацентарный барьер и обеспечивает гуморальный иммунитет новорожденного в первые 3-4 мес после рождения.

Иммуноглобулины класса M (IgM) - наиболее крупные молекулы из всех Ig, пентамер имеет 10 антигенсвязывающих центров и дополнительную J-цепь, соединяющую субъединицы. На их долю приходится около 5-10% всех сывороточных Ig.

Иммуноглобулины класса A (IgA) существуют в сывороточной и секреторной формах. На долю сывороточного IgA приходится около 10-15% всех сывороточных Ig. Около 60% всех IgA содержится в секретах слизистых оболочек, они активируют комплемент. Секреторный IgA - основной фактор местного иммунитета слизистых оболочек ЖКТ, мочеполовой системы и дыхательных путей. Обладает дополнительным секреторным пептидом (S-цепь). Переносится в просвет органа эпителиальными клетками. Препятствует адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистых оболочек.

Иммуноглобулины класса E (IgE) называют *реагинами*. Составляют около 0,002% всех циркулирующих Ig. Синтезируются зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками преимущественно в лимфоидной ткани бронхолегочного дерева и ЖКТ, не проходят через плаценту. Обладают выраженной цитофильностью - сродством к тучным клеткам и базофилам, участвуют в развитии аллергической реакции I типа.

Иммуноглобулины класса D (IgD) практически полностью содержатся в сыворотке крови и составляют около 0,2% общего количества циркулирующих Ig. Не проходят через плацентарный барьер, являются рецепторами предшественников В-лимфоцитов.

Нормальные антитела. В сыворотке крови человека всегда определяется базальный уровень Ig, которые получили название *нормальных*, или естественных, АТ. К ним

относят изогемагглютинины - АТ, направленные против эритроцитарных АГ групп крови (система АВ0), а также против бактерий кишечной группы, кокков и некоторых вирусов. Эти АТ постоянно образуются в организме без явной антигенной стимуляции. С одной стороны, они отражают готовность макроорганизма к иммунному реагированию, а с другой - могут свидетельствовать об отдаленном контакте с АГ.

Моноклональные антитела. Каждый В-лимфоцит и его потомки, образовавшиеся в результате пролиферации (то есть клонны), способны синтезировать АТ строго определенной специфичности. Такие АТ названы *моноклональными*.

Проблему получения моноклональных АТ успешно решили Д. Келлер и Ц. Мильштейн (1975), которые получили гибридные клетки путем слияния иммунных В-лимфоцитов с опухолевой клеткой. Гибриды получили специфические свойства антителопродуцента и «бессмертие» опухолевой клетки. Такой вид клеток получил название гибридом. Гибридом хорошо размножается на искусственных питательных средах и в организме животных, в неограниченном количестве продуцирует АТ. Гибридомные моноклональные АТ широко применяют при создании диагностических препаратов.

Полные и неполные антитела. Деление основано на способности АТ образовывать в реакции агглютинации или преципитации *in vitro* видимый результат. Таким свойством обладают *полные АТ*, к которым относятся IgM, а также некоторые IgA и IgG. *Неполные АТ* (блокирующие) лишены такой способности, несмотря на то что они специфически связываются с АГ. Причина данного явления - низкая плотность АГ на поверхности клетки или частицы. Выявить неполные АТ можно с помощью реакции Кумбса - путем использования «вторых», антииммуноглобулиновых АТ.

Генетика иммуноглобулинов. Для молекул Ig характерны не только уникальное строение, но и своеобразное генетическое кодирование. Доказано, что, в отличие от других белков, структура молекулы Ig кодируется тремя полигенами, которые имеют фрагментарную организацию, располагаются на трех различных хромосомах и наследуются независимо. Два полигена содержат информацию о первичной аминокислотной последовательности легкой цепи (λ - или κ -типа), а третий - информацию о всех типах тяжелых цепей (α , δ , ϵ , γ , θ , μ).

Динамика антителопродукции. Процесс выработки АТ, их накопления и исчезновения имеет определенные характеристики, при этом различают первичный и вторичный иммунный ответ. *Первичный иммунный ответ* характеризуется появлением АТ спустя 1-4 дня после антигенного раздражения (латентная, или индуктивная, фаза), затем наступает продуктивная фаза - период логарифмического возрастания количества АТ, заканчивающийся периодом максимума (5-15 сут), когда их количество в крови достигает наибольшего уровня. Спустя 1-3 мес и позже концентрация АТ в крови уменьшается (период снижения) (рис. 8.6).

В случае повторной иммунизации через 2-4 нед, а возможно, даже через несколько месяцев и лет организм может ответить усиленной выработкой Ig на гомологичный АГ. Эта реакция получила название *вторичного иммунного ответа* и базируется на феномене иммунологической памяти. Для вторичного ответа характерна укороченная латентная фаза - от нескольких часов до 1-2 сут. Логарифмическая фаза отличается более интенсивной динамикой прироста и более высокими титрами специфических АТ.

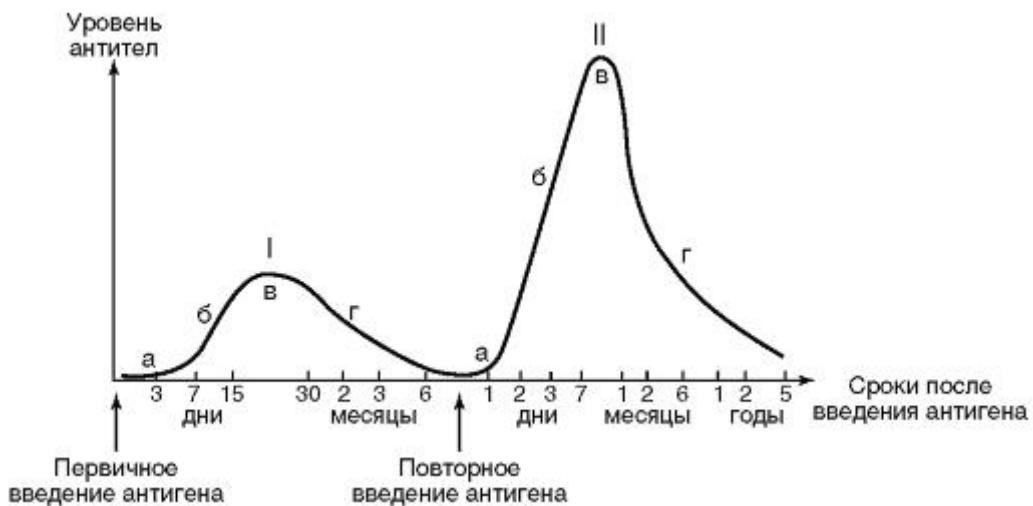


Рис. 8.6. Динамика антителообразования при первичном (I) и вторичном (II) иммунном ответе. Фазы антителообразования: а - латентная; б - логарифмического роста; в - стационарная; г - снижения

Динамика и интенсивность антителообразования в значительной степени зависят от иммуногенности и дозы АГ, способа и кратности его введения, а также от состояния макроорганизма. Попытка повторного введения АГ в латентной фазе может привести к иммунологическому параличу.

Иммунологическая память. Вторичный иммунный ответ обусловлен формированием клона клеток иммунологической памяти из активированных В-лимфоцитов в организме переболевших или вакцинированных людей. Клетки памяти - часть долгоживущих В-лимфоцитов, переходящих в состояние покоя после 2-3 делений. Они находятся в организме годами и обусловливают анамнестические реакции. Их память в виде иммунологической информации о предшествующем антигенном стимуле обеспечивает способность отвечать усиленной продукцией АТ на ревакцинацию или повторное заболевание.

Иммунологическая толерантность - явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти, проявляемое в том, что на введение АГ вместо выработки иммунитета в организме развиваются ареактивность, инертность, отсутствие ответа на АГ. Иммунологическую толерантность вызывают АГ, которые получили название **толерогенов**. Ими могут быть практически все АГ, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахариды.

Иммунологическая толерантность бывает врожденной и приобретенной. Примером *врожденной толерантности* является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные АГ. *Приобретенную толерантность* можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (*иммунодепрессанты*), а также путем введения АГ в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения человека или животного. Возникновение толерантности происходит в результате блокирования или элиминации антигенспецифичных Т-хелперов.

Феномен иммунного фагоцитоза основан на поглощении фагоцитами АГ, входящих в состав иммунных комплексов, при этом АГ могут быть как отдельные молекулы или их агрегаты, так и цельные клетки или их обломки. Для иммунного фагоцитоза необходимо участие молекул Ig и/или комплемента. Имеющиеся на клеточной мембране фагоцитирующей клетки рецепторы для Fc-участка молекулы Ig и компонентов комплемента обеспечивают узнавание и захват фагоцитом иммунных комплексов или опсонизированных АГ. За счет иммунного фагоцитоза обеспечиваются элиминация (удаление) АГ из организма и восстановление его гомеостаза.

Киллинг, опосредованный клетками. Иммунная система располагает независимым от системы комплемента способом уничтожения чужеродных клеток. Эта форма иммунного реагирования осуществляется непосредственно клетками-киллерами и получила название «киллинг, опосредованный клетками». Киллинг способны осуществлять фагоциты, Т-киллеры, естественные киллеры (NK-клетки). Мишенью для них являются клетки, помеченные АТ либо несущие аномальные HLA: опухолевые, трансплантированные, мутантные или зараженные вирусами клетки, грибы, простейшие, гельминты, некоторые бактерии и другие чужеродные клетки.

Киллеры вырабатывают ряд веществ, обладающих цитотоксическим или цитолитическим действием, которые они могут также осуществлять при непосредственном контакте с клетками-мишениями.

Реакции гиперчувствительности

В ряде случаев, в отличие от защитных иммунологических реакций, может развиться *аллергическая реакция*. Аллергия - повышенная извращенная реакция организма на повторный контакт с АГ. АГ, вызывающие аллергические реакции, называют аллергенами. Для формирования аллергии необходима предварительная *сенсибилизация* макроорганизма аллергеном. Повторное введение того же АГ через определенный промежуток времени вызывает аллергическую реакцию. Доза аллергена, вызывающая сенсибилизацию, называется *сенсибилизирующей*, а непосредственная реакция - *разрешающей*.

Аллергическая реакция может развиться непосредственно (через 20-30 мин) после повторного введения аллергена - ГНТ или спустя 6-8 ч и более - ГЗТ.

В настоящее время общепризнанной является классификация аллергических реакций по патогенезу, предложенная П. Джеллом и Р. Кумбсом (табл. 8.2). Различают четыре типа аллергических реакций:

- анафилактические (I);
- цитотоксические (II);
- иммунокомплексные (III);
- клеточно-опосредованные (IV).

Первые три типа относят к ГНТ, четвертый - к ГЗТ. Сравнительная характеристика механизмов указанных групп аллергий показывает, что в механизме аллергий основную роль играют IgE, IgG и IgM, а также Т-лимфоциты. IgE и IgG₄ обладают *цитофильтостью*, т.е. сродством к тучным клеткам и базофилам, на поверхности которых они формируют аллергенспецифичные рецепторы. Взаимодействие с аллергеном активирует тучные клетки и базофилы, которые высвобождают гистамин и другие биологически активные вещества (БАВ) (серотонин, кинины и др.), вызывающие сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, мочевого пузыря и действующие на секреторные и другие клетки. В результате развиваются клинические симптомы аллергии.

Таблица 8.2. Классификация аллергических реакций по патогенезу (Джелл П., Кумбс Р., 1968)

Тип реакций	Форма реагирования	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
I - анафилактические	ГНТ	IgE, IgG ₄	Образование иммунного комплекса IgE (IgG ₄) - аллерген. Активация тучных клеток и базофилов. Высвобождение медиаторов воспаления и других БАВ	Анафилаксия. Анафилактический шок. Поллинозы

Окончание табл. 8.2

Тип реакций	Форма реагированья	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
II - цитотоксические	ГНТ	IgM, IgG	Выработка цитотоксических антител. Активация антителозависимого цитолиза с участием комплемента или фагоцитов	Лекарственная волчанка. Аутоиммунная гемолитическая болезнь. Аутоиммунная тромбоцитопения
III - иммунокомплексные	ГНТ	IgM, IgG	Образование избытка иммунных комплексов. Отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, эндотелии и в соединительнотканной строме. Активация комплемента и фагоцитов и повреждение тканей	Сывороточная болезнь. Системные заболевания соединительной ткани. Феномен Артюса
IV - клеточноопосредованные	ГЗТ	Т-лимфоциты	Сенсибилизация Т-лимфоцитов. Активация клеточноопосредованного цитолиза с участием Т-киллеров и фагоцитов	Кожноаллергические пробы. Контактная аллергия. Белковая аллергия замедленного типа

Лабораторная диагностика аллергии при аллергических реакциях I типа основана на выявлении *суммарных специфических реагинов* (IgE, IgG₄) в сыворотке крови. При аллергических реакциях II типа в сыворотке крови определяют *цитотоксические АТ* (антиэритроцитарные, антилейкоцитарные, антитромбоцитарные). При аллергических реакциях III типа в сыворотке крови выявляют *иммунные комплексы*. Для диагностики аллергических реакций IV типа используют *кожно-аллергические пробы*. Последние широко применяют в диагностике инфекционных и паразитарных болезней и микозов, сопровождаемых аллергизацией макроорганизма (туберкулеза, лепры, бруцеллеза, туляремии и др.).

8.5. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ВИРУСНЫХ, ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЯХ

Макроорганизм имеет широкий спектр факторов иммунной защиты, однако для минимизации энергетических и пластических затрат в каждом конкретном случае используются лишь наиболее эффективные механизмы.

8.5.1. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Различают иммунитет антибактериальный (против структурных компонентов бактериальной клетки) и антитоксический. Основными факторами специфической защиты являются АТ и фагоциты. АТ маркируют и инактивируют бактерии и их продукты (токсины, ферменты агрессии и др.) и запускают бактериолиз и иммунный фагоцитоз. Важная роль в борьбе с бактериями принадлежит лизоциму и комплементу. Напряженность специфического антибактериального иммунитета оценивают по титру или динамике титра специфических АТ, а также по состоянию клеточной иммунореактивности (по кожно-аллергической пробе).

Для запуска продуктивной реакции и формирования гуморального иммунитета микроорганизм должен обладать выраженными свойствами агрессора (вызывать некроз тканей организма) и высокой иммуногенностью. Если иммуногенность микроорганизма невысока, он является факультативным внутриклеточным паразитом (микобактерии, иерсинии, бруцеллы, сальмонеллы и некоторые другие), устойчивым к действию комплемента, лизоцима, фагоцитозу и внутриклеточному перевариванию, при этом также имеется врожденный дефект иммунной системы. У пациента может сформироваться вялотекущая реакция с переходом в хронический рецидивирующий процесс. При этом основные защитные функции начинает выполнять фагоцитарная система либо вокруг интервентов образуются гранулемы.

8.5.2. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

Особенности иммунной защиты макроорганизма при вирусных инфекциях обусловлены двумя формами существования вируса: внеклеточной и внутриклеточной. Основными факторами, обеспечивающими противовирусный иммунитет, являются специфические АТ, Т-киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц.

Противовирусные АТ способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом. Они нейтрализуют вирусные адгезины и НА и препятствуют адсорбции вирусов на клетках-мишениях и их инфицированию.

Клетки, инфицированные вирусом, изменяют на своей ЦПМ структуру HLA I класса. Это служит сигналом для Т-киллеров, которые распознают зараженные вирусом клетки и уничтожают их.

Интерферон подавляет все биосинтетические процессы в зараженной вирусом клетке.

Сывороточные ингибиторы неспецифически связываются с вирусной частицей и нейтрализуют ее (опсонизация), тем самым препятствуя адсорбции вируса на клетках-мишениях.

Напряженность противовирусного иммунитета оценивают по нарастанию титра специфических АТ в парных сыворотках в течение болезни.

8.5.3. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ИММУНИТЕТА

АГ грибов имеют низкую иммуногенность, практически не индуцируют антителообразование, но стимулируют клеточное звено иммунитета - макрофаги. При микозах наблюдается ГЗТ. Напряженность противогрибкового иммунитета оценивается по кожноаллергическим пробам.

8.5.4. ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА ПРИ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЯХ

Характер противопаразитарного иммунитета определяется биологическими особенностями паразита. Многие из них обладают высокой антигенной изменчивостью, что позволяет им избегать действия факторов иммунитета. Например, каждой стадии развития мальрийного плазмодия соответствуют свои специфические АГ.

Паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроорганизме гуморального и клеточного иммунитета. В организме появляются специфические АТ классов М и G и активированные макрофаги, что сопровождается ГЗТ.

Напряженность противопаразитарного иммунитета оценивается в серологических тестах по титру специфических АТ и по кожноаллергическим пробам с протозойным АГ.

8.5.5. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВОГЛИСТНОГО ИММУНИТЕТА

Ведущую роль в иммунной защите макроорганизма от глистной инвазии играют эозинофилы и тучные клетки. Эозинофилы атакуют паразитов, отмеченных специфическими IgE или IgA, выделяя ряд токсических субстанций. Тучные клетки вызывают интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки. Глистная инвазия сопровождается аллергизацией по типу ГЗТ.

8.6. ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА. ПАТОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

8.6.1. ИММУННЫЙ СТАТУС

Иммунный статус - комплекс клинических и лабораторных иммунологических показателей, который характеризует анатомо-функциональное состояние иммунной системы индивидуума в месте и времени.

Практически любое внешнее воздействие на организм человека ведет к изменению состояния иммунной системы: климатогеографические, социальные, экологические, медицинские (лекарственные вещества, хирургические вмешательства, стресс и т. д.) факторы.

Иммунный статус можно оценить путем постановки комплекса лабораторных тестов, включающих оценку состояния факторов неспецифической резистентности, гуморального (В-система) и клеточного (Т-система) иммунитета.

При общем клиническом обследовании учитывают жалобы пациента, анамнез, клинические симптомы, общий анализ крови (включая абсолютное количество лимфоцитов), данные биохимического исследования (включая определение СРБ, ревматоидного фактора и др.).

При оценке состояния факторов естественной резистентности определяют активность фагоцитоза, комплемента и лизоцима, колонизационную резистентность.

Состояние гуморального иммунитета характеризуют по уровню Ig классов G, M, A, E в сыворотке крови, определению специфических АТ, количества В-лимфоцитов в периферической крови и др.

Состояние *клеточного иммунитета* оценивают по количеству Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови, пролиферативной активности лимфоцитов и кожным пробам с аллергенами.

Организационно определение иммунного статуса разделено на два уровня.

- Тесты I уровня выполняются в любой клинической иммунологической лаборатории первичного звена здравоохранения и направлены на первичное выявление лиц с иммунопатологией. К ним относят определение лейкоцитарных популяций в периферической крови (абс. и %), сывороточных Ig классов M, G, A, E, активности комплемента и лизоцима, фагоцитарной активности лейкоцитов, постановку кожно-аллергических проб.

- Тесты II уровня применяют для более точной диагностики: используют гистохимический анализ лимфоидных органов, анализ лимфоидных субпопуляций и их поверхностных маркеров, пролиферативной и ферментативной активности лимфоцитов, определение содержания цитокинов в сыворотке крови, гистосовместимости тканей донора и реципиента и др.

8.6.2. ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Иммунодефициты - расстройства иммунной системы, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунной защиты. Различают первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты, которые могут быть органическими и функциональными.

Клиническая картина иммунодефицитов сходная. Они сопровождаются инфекционными осложнениями, гематологическими нарушениями, желудочно-кишечными расстройствами, аутоиммунными процессами, опухолями, аллергическими реакциями, врожденными пороками развития. Диагностику иммунодефицитов проводят по анамнезу (частые инфекционные заболевания, аллергия и др.), клиническим симптомам (опухоли, аутоиммунные процессы, состояние лимфатических узлов, пороки развития и др.) и показателям иммунного статуса.

Первичные иммунодефициты

Первичные иммунодефициты - довольно редкие врожденные состояния, при которых наблюдается нарушение функционирования того или иного звена иммунитета. Причинами врожденных иммунодефицитов являются ферментопатии, аномалии хромосом, недоразвитие органов и тканей. Первичные иммунодефициты проявляются на ранних этапах постнатального периода и имеют различный характер наследования. Расстройства иммунной системы могут затрагивать как основные специфические звенья в функционировании иммунной системы, так и факторы, определяющие неспецифическую резистентность. Возможны комбинированные и селективные варианты иммунных расстройств. В зависимости от уровня и характера нарушений различают гуморальные, клеточные, комбинированные иммунодефициты.

- Недостаточность фагоцитоза обусловлена уменьшением количества фагоцитов или их функциональной неполноценностью, нарушением синтеза перекисных радикалов.

- Недостаточность клеточного иммунитета обусловлена нарушением функциональной активности Т-лимфоцитов и отчасти В-клеток. Описаны изолированные Т-клеточные иммунодефициты, такие как синдром ДиДжорджи (врожденная аплазия тимуса), иммунодефицит при карликовом росте. У людей с Т-клеточным иммунодефицитом нарушен противовирусный, противогрибковый, противоопухолевый, трансплантационный иммунитет.

- Недостаточность гуморального иммунитета проявляется в виде дис- и агаммаглобулинемии. Агаммаглобулинемия обусловлена нарушением синтеза Ig или их ускоренным распадом. При этом в крови больных отсутствуют Ig и нарушен антитоксический и антибактериальный иммунитет.

- Комбинированные иммунодефициты развиваются при сочетании нарушений Т- и В-звеньев иммунной системы в результате дефекта на уровне стволовой клетки. Это наиболее тяжело протекающие иммунодефициты. Комбинированные формы встречаются чаще, чем селективные. Как правило, они связаны с нарушением центральных органов иммунной системы.

У пациентов с врожденными иммунодефицитами выражена предрасположенность к инфекционным заболеваниям, что в раннем возрасте приводит к смерти.

Вторичные иммунодефициты

Вторичные иммунодефициты могут развиваться у лиц с нормально функционирующей от рождения иммунной системой после перенесенных инфекций (особенно вирусных) и инвазий (протозойных и гельминтозных), при опухолях, нарушении обмена веществ и истощении, поражении печени и почек, тяжелых травмах и обширных хирургических операциях, облучении, действии химических веществ, приеме некоторых лекарственных препаратов. Эти состояния встречаются значительно чаще, чем первичные. При вторичных иммунодефицитах могут поражаться Т- и В-системы иммунитета, факторы неспецифической резистентности, возможны их сочетания. Они могут быть органическими и функциональными. Функциональные сдвиги восстанавливаются.

Автоиммунные болезни

Автоиммунные болезни - патологические состояния, в основе которых лежит срыв естественной иммунологической толерантности: появление доступа к забарьерным АГ, перекрестное реагирование, появление клонов аутореактивных лимфоцитов.

Различают органоспецифические и органонеспецифические аутоиммунные заболевания. При органоспецифических процессах реакция направлена к одному или нескольким конкретным АГ, органонеспецифические процессы носят системный характер. Аутоиммунные болезни встречаются достаточно редко. К болезням с установленной иммунопатологической природой относят гемолитическую анемию, тиреоидит Хашимото, симпатическую офтальмию, системную красную волчанку, ревматоидный артрит и др.

Иммунокоррекция

Иммунокоррекция - раздел клинической иммунологии, изучающий способы и методы профилактики и лечения болезней или состояний (иммунодефицитов), связанных с нарушением функции иммунной системы. Цель иммунокоррекции - восстановление с помощью препаратов-иммуномодуляторов адекватного функционирования иммунной системы, в зависимости от показаний - ее активация или подавление. Например, для создания активного иммунитета к возбудителям инфекционных болезней применяют вакцины, а для пассивного иммунитета - иммунные сыворотки или Ig. Для иммunoиспресии чаще всего используют неспецифические средства - цитостатики, гормоны, антиметаболиты, лучевую терапию. Препараты иммуноцитокинов можно применять как для неспецифической стимуляции, так и для супрессии иммунной системы.

При иммунодефицитах применяют заместительную терапию - введение препаратов Ig, пересадку эмбрионального тимуса и костного мозга. Для профилактики возникающих инфекционных болезней используют химиотерапию.

8.7. ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Иммунологический феномен взаимодействия АТ с АГ благодаря высокой чувствительности нашел широкое применение в диагностической практике как иммунодиагностические реакции. С помощью этих реакций можно обнаружить искомые АТ и АГ и определить их количество.

Реакции «антиген-антитело» состоят из двух фаз: специфической, при которой происходит связывание АГ с АТ, и неспецифической, проявляющейся видимым результатом. По способу регистрации реакции «АГ-АТ» подразделяют на реакции, связанные с образованием макромолекулярного иммунного комплекса (агглютинации, преципитации), реакции лизиса - с участием комплемента и реакции с использованием меченых реагентов: реакцию иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ, иммуноблоттинг.

8.7.1. РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОБРАЗОВАНИЕМ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО ИММУННОГО КОМПЛЕКСА

Реакции агглютинации

Реакция агглютинации (РА) - иммунная реакция взаимодействия суспензии АГ (эритроцитов, бактерий) с АТ в физиологическом растворе. При агглютинации происходит склеивание частиц АТ с образованием хлопьевидного осадка.

Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) является разновидностью реакции агглютинации, в которой используют антителный или антигенный эритроцитарный диагностик (эритроциты с адсорбированными на их поверхности АТ или АГ). Эритроциты в этой реакции выполняют роль пассивных носителей.

Оценка результатов РПГА проводится следующим образом:

- при *положительной реакции* пассивно склеенные эритроциты покрывают дно U- или V-образной лунки ровным слоем с фестончатыми краями («зонтик»);

- при *отрицательной реакции* (отсутствии агглютинации) эритроциты скапливаются в центральном углублении лунки, образуя компактную «пуговку» с резко очерченными краями.

Реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) используют при диагностике вирусных инфекций. Некоторые вирусы содержат на своей поверхности белок гемагглютинин, склеивающий эритроциты. Добавление специфических противовирусных АТ блокирует вирусный гемагглютинин - гемагглютинация отсутствует.

Реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА), или реакцию Кумбса, применяют для определения неполных АТ. Добавление антиглобулиновой сыворотки (АТ против Ig человека) усиливает результаты реакции. РНГА применяют при определении резус-фактора.

Реакции преципитации

Реакция преципитации - иммунная реакция взаимодействия АГ в растворимом состоянии с АТ в физиологическом растворе. При преципитации происходит образование макромолекулярного иммунного комплекса, что проявляется переходом прозрачного коллоидного раствора в непрозрачную суспензию, или преципитат. Количество обоих реагентов должно быть в строго определенных соотношениях, так как избыток одного из них снижает результат. Существуют различные способы постановки реакции преципитации.

Реакцию кольцепреципитации ставят в преципитационных пробирках с малым диаметром. В пробирку вносят иммунную сыворотку и осторожно наслаживают растворимый АГ. АГ и АТ смешиваются за счет теплового движения молекул, и они взаимодействуют.

При положительном результате на границе двух растворов образуется кольцо непрозрачного преципитата.

Реакцию двойной иммунодиффузии по Оухтерлони проводят в агаровом геле, в лунки которого вносят по схеме либо раствор АГ, либо раствор АТ. АГ и АТ диффундируют в гель навстречу друг другу и при положительном результате реакции образуют иммунные комплексы, видимые как линии преципитации.

Реакция радиальной иммунодиффузии по Манчини отличается от варианта реакции по Оухтерлони тем, что АТ добавляют в агаровый гель, а в лунки - раствор АГ. Последний диффундирует в агаровый гель, и при положительном результате образуется иммунный комплекс в виде кольца преципитации вокруг лунки. Диаметр кольца соответствует определенной концентрации искомого вещества. Этот метод используют, например, для определения концентрации разных классов Ig в сыворотке крови.

Принцип метода иммуноэлектрофореза заключается в предварительном разделения смеси АГ в электрофорезе, которые потом проявляются в реакции преципитации известными иммунными сыворотками.

Реакция флокуляции по Рамону - разновидность реакции преципитации, которую используют для определения количества анатоксина. Расчет ведется в единицах начальной флокуляции по максимальной концентрации исследуемого вещества, дающей положительный результат (помутнение).

8.7.2. РЕАКЦИИ ЛИЗИСА

Реакции лизиса основаны на способности комплемента вызывать цитолиз по классическому пути. Пример -реакция связывания комплемента (РСК). Реакцию проводят в два этапа. На первом этапе АТ взаимодействуют с АГ и комплементом, на втором этапе добавляют индикатор - гемолитическую систему (смесь эритроцитов и антиэритроцитарной сыворотки). При положительном результате на первом этапе АТ образуют с АГ иммунный комплекс, связывающий комплемент реакционной смеси. В этом случае эритроциты гемолитической системы, добавленные на втором этапе, не разрушаются. В противном случае несвязанный комплемент вызывает лизис индикаторных эритроцитов.

Реакция биологической нейтрализации основана на способности АТ блокировать повреждающее действие микроорганизмов или токсинов. Если АТ связываются с микроорганизмом или токсином и нейтрализуют его действие, живые тест-объекты (животные, эмбрионы птиц, культуры клеток) не погибают.

8.7.3. РЕАКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЧЕНЫХ РЕАГЕНТОВ

К реакциям с использованием меченых реагентов относят реакцию иммунофлюoresценции, иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ, иммуноблоттинг.

- Реакция иммунофлюoresценции (РИФ) (метод Кунса) основана на использовании АТ, меченых флюорохромами - веществами, светящимися в УФ. Результаты оценивают с помощью люминесцентного микроскопа. Метод позволяет выявлять как бактериальные АГ, так и АТ и применяется для экспресс-диагностики. Различают прямой и непрямой методы РИФ. При прямом методе неизвестный АГ (микроорганизмы, клетки) напрямую взаимодействует с меченными АТ. В случае положительного результата наблюдается свечение АГ. Непрямой метод РИФ проводят в два этапа. На первом этапе известный АГ взаимодействует с искомыми АТ, на втором - образовавшиеся иммунные комплексы проявляют с помощью меченой антииммуноглобулиновой сыворотки. Результаты оценивают, как и в случае прямого варианта.

- Иммуноферментный анализ (ИФА) - наиболее распространенный современный метод, используемый в микробиологической и иммунологической диагностике. Модификаций ИФА существует очень много, но широко используется его *твердофазный неконкуренчный вариант*. В реакции используют специфические АТ, меченные ферментом. Проявляют реакцию, добавляя субстрат для фермента, а затем - краситель-хромоген. При положительной реакции наблюдается изменение цвета реакционной смеси.

- Радиоиммунологический анализ (РИА) основан на использовании меченых радиоактивными изотопами АГ или АТ. Результат оценивают по уровню радиоактивности образовавшихся иммунных комплексов.

- Иммуноблоттинг основан на сочетании электрофореза и ИФА (или РИФ, РИА). Проводят разделение смеси АГ в электрофорезе, которые затем проявляют АТ, меченными ферментами, изотопами, флюорохромами.

8.8. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунопрофилактика и иммунотерапия - два раздела клинической иммунологии. Иммунопрофилактика изучает и разрабатывает способы и методы специфической профилактики инфекционных заболеваний путем создания иммунитета к инфекционному агенту для предупреждения развития инфекционного заболевания. Иммунотерапия направлена на лечение уже развившегося заболевания, в основе которого лежат нарушения функций иммунной системы или при котором иммунной системе принадлежит ведущая роль в восстановлении здоровья. Для иммунопрофилактики и иммунотерапии применяют иммунобиологические препараты.

Медицинские иммунобиологические препараты (ИБП) - биологически активные вещества, основу механизма действия которых составляют иммунные реакции, оказывающие на иммунную систему специфическое действие и воздействующие на патологический процесс через иммунную систему. Выделяют пять основных групп ИБП.

- Первая - ИБП, получаемые из живых или убитых микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов) или бактериальных продуктов и используемые для специфической профилактики и лечения. К этой группе относятся вакцины (в том числе анатоксины), бактериофаги, пробиотики.

- Вторая - ИБП на основе АТ: препараты Ig и иммунные сыворотки-антитела.

- Третья - иммуномодуляторы.

- Четвертая - адаптогены - вещества растительного происхождения, действующие опосредованно на иммунную систему.

- Пятая - иммунодиагностические препараты.

8.8.1. ВАКЦИНЫ, БАКТЕРИОФАГИ И ПРОБИОТИКИ

Вакцины

Вакцины - ИБП, используемые для создания искусственного активного иммунитета и применяемые чаще всего для плановой специфической профилактики инфекционных заболеваний. Термин «вакцина» произошел от фр. *vaccine* - «корова». Его ввел Л. Пастер в честь создателя первой вакцины - Дженнера, применившего вирус коровьей оспы для иммунизации людей против натуральной оспы человека. Действующим началом всех вакцин является специфический АГ, в качестве которого используют:

- живые микроорганизмы, не обладающие патогенностью;

- инактивированные тем или иным способом цельные бактериальные клетки или вирусные частицы;

- субъединичные (субклеточные, субвирионные) антигенные комплексы, выделенные из микроорганизмов;

- бактериальные метаболиты (в том числе анатоксины), играющие основную роль в патогенезе инфекций и обладающие специфической антигенностью;

- искусственно синтезированные АГ, аналогичные природным АГ или их участкам.

Вакцина представляет собой сложный ИБП, в состав которого, кроме специфических АГ, входят стабилизаторы, консерванты, адьюванты. *Стабилизаторы* предохраняют АГ от разрушения, в качестве них чаще всего используют гомологичные белки (альбумин, сахарозу, желатин и др.). *Консерванты* (мертиолят, формалин и другие антибактериальные препараты) применяют для подавления роста случайно попавших в препарат микроорганизмов. *Адьюванты* - вещества, способные неспецифически повышать иммуногенность вакцинных препаратов. К ним относят гель гидрата окиси и фосфата алюминия, липиды, эмульгаторы, полимерные соединения (мурамилпептид, поливинилпирролидон, бактериальные полисахариды).

Вакцины вводят согласно Национальному календарю прививок, по клиническим или эпидемиологическим показаниям. После вакцинации формируется иммунологическая память к конкретному возбудителю.

В зависимости от способа получения выделяют живые, инактивированные и молекулярные вакцины.

- Живые вакцины представляют собой чистые культуры живых микроорганизмов с сохраненной жизнеспособностью. Различают аттенуированные, дивергентные и генно-инженерные вакцины:

■ *аттенуированные вакцины* получают путем длительного культивирования патогена в условиях воздействия химических веществ, физических (температуры, радиации) факторов или длительного пассивирования через организм невосприимчивых к инфекции биологических объектов (животных, эмбрионов птиц, культур клеток) с последующим отбором штаммов со сниженной вирулентностью, но сохранивших антигенную специфичность и способных вызывать специфический иммунный ответ без признаков инфекционного заболевания. Например, живые вакцины против туберкулеза, бешенства, кори, эпидемического паротита, краснухи;

■ *дивергентные вакцины* содержат обнаруженные в природе штаммы, апатогенные для человека. Например, вакцины против натуральной оспы (из штаммов коровьей оспы), полиомиелита (из штаммов Сэбина);

■ *генно-инженерные вакцины* основаны на конструировании рекомбинантных штаммов микроорганизмов, в геном которых включены гены протективных антигенов патогенных микроорганизмов. Попадая в организм человека, эти штаммы при размножении синтезируют АГ и создают специфический иммунитет.

- Инактивированные (убитые) вакцины включают убитые тем или иным способом микроорганизмы с выраженной патогенностью. Для инактивации используют химические (формальдегид, спирты, фенол) и физические (нагревание, УФ-излучение, ионизирующую радиацию) факторы. Препарат должен быть стерильным, для этого в него добавляют консервант, а для повышения иммуногенности - адьюvant. Например, вакцины против гриппа, полиомиелита (из штаммов Солка), бешенства, особо опасных инфекций и др. Некоторые инактивированные вакцины (гонорейную, бруцеллезную) используют для лечения хронических процессов. *Субъединичные вакцины* представляют собой фрагменты бактерий (субклеточные) или вирусов (субвирионные), полученные из цельных микроорганизмов путем обработки химическими веществами. Основная их цель - повышение

безвредности и иммуногенности вакцинного препарата путем удаления балластных молекул (ЛПС и др.).

- Молекулярные вакцины представляют собой АГ в молекулярной форме, который можно получить биологическим синтезом при культивировании патогенов (анатоксинов) или рекомбинантных микроорганизмов, содержащих требуемый ген, и химическим синтезом отдельных антигенных детерминант. Пример - рекомбинантная вакцина против гепатита В, полученная из АГ вируса, продуцируемого рекомбинантным штаммом дрожжей. *Анатоксины (токсоиды)* - инактивированные токсины, сохранившие иммуногенность. Принцип их получения состоит в том, что образующийся при культивировании бактерий на жидкой питательной среде токсин обрабатывают по методу Рамона: подвергают нагреванию до 40 °С и обработке 0,4% раствором формалина в течение 4 нед. В результате воздействия токсин теряет свои патологические свойства и переходит в анатоксин. Примерами таких вакцин служат дифтерийный, столбнячный ботулинический, стафилококковый, гангренозный анатоксины. Анатоксин требует добавления адьювантов. По компонентному составу различают моновакцины (один АГ) и поливакцины (несколько АГ). К *поливакцинам* относят ассоциированные и комбинированные вакцины.

- Ассоциированные вакцины используют для одновременной иммунизации против нескольких инфекций, что упрощает схему вакцинации. Например, широко применяется вакцина АКДС (смесь убитой субклеточной коклюшной вакцины в ассоциации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами), секстаанатоксин (смесь столбнячного, ботулинического А-, В-, Е-типов, гангренозного перфирингенс и новианатоксинов), полиомиелитная вакцина (состоящая из трех живых дивергентных штаммов вируса I, II, III типа).

- Комбинированные вакцины применяют для создания иммунитета против одной инфекции смесью различных АГ. Например, живая комбинированная сыпнотифозная вакцина из штамма Е, которая содержит комбинацию убитого и живого ослабленного микроорганизма.

В нашей стране вакцинацию проводят в соответствии с Национальным календарем прививок, утвержденным государственными органами. *Обязательными являются вакцинации против туберкулеза, полиомиелита, кори, коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В.* В календаре указаны схемы и сроки прививок с момента рождения человека. Кроме того, предусмотрена вакцинация по чрезвычайным и эпидемиологическим показаниям.

Введение вакцин может вызывать побочные (нежелательные) общие и местные реакции: повышение температуры тела, недомогание, отек и воспалительную реакцию в месте введения вакцины. Эти реакции называются *вакцинальными* и не представляют опасности для здоровья человека. В то же время имеются противопоказания к вакцинации, предусмотренные инструкциями и обязательно учитываемые при ее проведении.

Бактериофаги

Бактериофаги - ИБП, содержащие вирулентные вирусы бактерий, которые применяют для диагностики, лечения и профилактики бактериальных инфекций (брюшного тифа, холеры, дизентерии и др.).

Пробиотики

Пробиотики - ИБП, содержащие культуру бактерий - представителей нормальной микрофлоры организма человека. Применяют для профилактики и лечения микробиологических нарушений в организме (дисбиоза), а также для детоксикации.

8.8.2. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ

Иммуноглобулины и иммунные сыворотки - ИБП, содержащие готовые АТ, используемые для лечения и экстренной профилактики патологических состояний путем создания искусственного пассивного иммунитета. Иммунные сыворотки получают от животных (гетерологичные сыворотки) и людей (гомологичные сыворотки).

Гетерологичные сыворотки готовят путем многократного введения АГ лошадям или волам (*гипериммунизация*). На пике антителообразования у иммунизированных животных забирают кровь, выделяют сыворотку и определяют активность препарата, которую выражают в международных единицах (МЕ). МЕ - минимальное количество сывороточного препарата, способного сохранить жизнь опытному животному, которому ввели определенное количество летальных доз конкретного патогена (микроорганизма, токсина).

Полученная таким образом нативная иммунная сыворотка содержит много балластных белков, способных при введении вызвать аллергическую реакцию. Удалить балластные вещества можно ферментативной обработкой сыворотки в сочетании с диализом (методом «Диаферм»), осаждением спиртом на холоде, хроматографией или иными способами.

Гомологичные сыворотки получают из крови иммунных (переболевших, вакцинированных) людей или специально вакцинированных доноров, а также из плацентарной и abortной крови.

Иммунные сыворотки и Ig создают пассивный иммунитет практически сразу же после их введения. Он сохраняется при введении гомологичных сывороток до 4-5 нед, а при введении гетерологичных сывороток - до 2-3 нед. Перед инъекцией сывороточных препаратов обязательна постановка внутрикожной пробы на чувствительность (сенсибилизацию) к препаратуре. Для профилактики анафилактического шока его вводят дробно (по методу Безредки).

8.8.3. ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

К иммуномодуляторам относят ИБП, оказывающие на иммунную систему активирующее или супрессивное (подавляющее) действие. Их подразделяют на эндогенные и экзогенные. К экзогенным иммуномодуляторам относят различные вещества природного происхождения (растительного, бактериального), искусственно синтезируемые. Эндогенные иммуномодуляторы представляют собой пептиды, синтезируемые самим организмом (лимфокины, интерфероны, миелопептиды, пептиды тимуса и др.).

8.8.4. АДАПТОГЕНЫ

Адаптогены не оказывают непосредственного влияния на иммунную систему. Однако, улучшая энергетический и водно-солевой обмен в организме, нормализуя деятельность ЦНС, нервно-мышечную проводимость и гормональный фон, они воздействуют на организм в целом, что в конечном итоге отражается на функционировании защитных механизмов.

8.8.5. ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Иммунодиагностические препараты используют в иммунодиагностических реакциях для диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, индикации и идентификации бактерий, вирусов, грибов и простейших, для определения иммунного статуса, аллергических и иммунопатологических состояний, иммунологической совместимости тканей. В соответствии с целевым назначением они представляют собой специфические иммунореагенты (АГ, АТ, аллергены).

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Отметьте гуморальные факторы врожденного иммунитета:

- а) комплемент;
- б) белки острой фазы;
- в) пропердин;
- г) ИЛ-4, ИЛ-5.

2. Отметьте антигенпрезентирующие клетки:

- а) дендритные;
- б) В-лимфоциты;
- в) макрофаги;
- г) Т-хелперы.

3. Назовите класс иммуноглобулинов, проходящих через плаценту.

4. Назовите класс иммуноглобулинов, участвующих в развитии анафилаксии.

5. В какой физической форме используется антиген в реакции преципитации?

6. Назовите препараты, создающие в организме активный иммунитет.

7. Назовите серологическую реакцию, в которой участвует гемолитическая система.

8. Какой класс иммуноглобулинов является показателем острой инфекции?

9. Назовите серологические реакции, в которых участвует эритроцитарный диагностик.

ГЛАВА 9. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

9.1. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Микробиологическая диагностика позволяет поставить или подтвердить клинический диагноз инфекционного заболевания, определить источник инфекции и чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам.

В микробиологической лаборатории используют различные методы диагностики:

- микроскопический;
- культуральный;
- биологический;
- серологический;
- аллергологический;

- молекулярно-генетический. Микроскопический метод – обнаружение микроорганизмов в препаратах из исследуемого материала и их первичная морфологическая идентификация. Микропрепараты могут быть *нативными* (изучаются микроорганизмы в живом состоянии), при этом можно определить подвижность исследуемых объектов. Изучение таких препаратов осуществляется в затемненном поле зрения светового микроскопа, а также с помощью темнопольной и фазово-контрастной микроскопии.

Исследование фиксированных и окрашенных различными методами препаратов дает возможность определить расположение микроорганизмов в препарате, их размеры, компоненты клетки, отношение к окраске. Микроскопическая техника может быть различной: световой, люминесцентный, электронный микроскопы и др.

Световая микроскопия из-за ничтожно малых размеров вирусов при исследовании вирусодержащего материала практически не применяется. С помощью светового микроскопа можно выявить внутриклеточные включения, которые образуются в пораженных клетках при некоторых вирусных инфекциях. В этом случае чаще всего используют электронный микроскоп, реже - люминесцентный. Световой микроскоп можно применять лишь для обнаружения крупных вирусов, используя методы сверхокраски.

Микроскопический метод чаще используют как ориентировочный, так как микроорганизм не всегда можно идентифицировать по морфологическим признакам.

Культуральный метод - посев исследуемого материала на питательные среды, куриные эмбрионы, культуры клеток для выделения чистой культуры возбудителя и его идентификации. Этот метод является «золотым стандартом» микробиологического исследования, потому что позволяет успешно выделить и идентифицировать возбудителя, хотя и является дорогостоящим, трудоемким и длительным (проводится в течение 3-5 дней, а иногда и более). Данный метод проводят в следующих вариантах. - Бактериологический метод - выращивание бактериальной культуры, которую идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам. При необходимости этот метод позволяет провести эпидемиологическое маркирование и определить чувствительность к антибиотикам. Иногда перед посевом проводят первичную микроскопию исследуемого материала (это необязательный этап). *Моча, кровь, фекалии, мазки из зева и носа первичной микроскопии не подлежат*. Гной, спинномозговая жидкость, мокрота (в разведении 10^4 - 10^5) подлежат микроскопии перед посевом, так как микроскопия помогает выбрать среды для посева. Выделение чистой культуры проводят в несколько этапов:

■ 1-й этап - посев исследуемого материала методом, позволяющим получить рост отдельных колоний;

■ 2-й этап - проверка роста колоний на питательной среде и изучение их культуральных свойств (величины, цвета, формы колоний, их прозрачности, характера поверхности, однородности структуры). Изучение культуральных свойств заканчивается приготовлением мазка из колонии и окраской его по Граму, определяя при этом морфологические и тинкториальные свойства бактерии. После этого проводят пересев на склоненный агар или чашку Петри для накопления чистой культуры;

Культуральный метод - посев исследуемого материала на питательные среды, куриные эмбрионы, культуры клеток для выделения чистой культуры возбудителя и его идентификации. Этот метод является «золотым стандартом» микробиологического исследования, потому что позволяет успешно выделить и идентифицировать возбудителя, хотя и является дорогостоящим, трудоемким и длительным (проводится в течение 3-5 дней, а иногда и более). Данный метод проводят в следующих вариантах. - Бактериологический метод - выращивание бактериальной культуры, которую идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам. При необходимости этот метод позволяет провести эпидемиологическое маркирование и определить чувствительность к антибиотикам. Иногда перед посевом проводят первичную микроскопию исследуемого материала (это необязательный этап). *Моча, кровь, фекалии, мазки из зева и носа первичной микроскопии не подлежат*. Гной, спинномозговая жидкость, мокрота (в разведении 10^4 - 10^5) подлежат

микроскопии перед посевом, так как микроскопия помогает выбрать среды для посева. Выделение чистой культуры проводят в несколько этапов:

■ 1-й этап - посев исследуемого материала методом, позволяющим получить рост отдельных колоний;

■ 2-й этап - проверка роста колоний на питательной среде и изучение их культуральных свойств (величины, цвета, формы колоний, их прозрачности, характера поверхности, однородности структуры). Изучение культуральных свойств заканчивается приготовлением мазка из колонии и окраской его по Граму, определяя при этом морфологические и тинкториальные свойства бактерии. После этого проводят пересев на скошенный агар или чашку Петри для накопления чистой культуры;

Серологический метод основан на выявлении АТ в сыворотке крови (а также в слюне и других биологических жидкостях больного) с помощью известных бактериальных АГ. Этот метод позволяет определить количество (титр) АТ и течение инфекционного процесса по нарастанию титра АТ, а также стадию заболевания. Для этого определяют класс Ig. Обнаружение специфических Ig класса M свидетельствует об острой инфекции. При диагностике некоторых инфекций (гепатита В) определяют АГ микроорганизмов в материале от больного.

Особенностью серологического метода в вирусологии является исследование *парных сывороток*. Первую сыворотку берут у больного в острый период, в начале болезни, и хранят при температуре 4-8 °C, а вторую сыворотку - через 10-14 дней. Сыворотки исследуют одномоментно. О болезни свидетельствует *сероконверсия*, т.е. нарастание титра АТ во второй сыворотке по отношению к первой. Диагностической является сероконверсия в 4 раза и выше. В связи с тем что многие вирусные болезни протекают остро, этот вариант серологического метода обычно применяют для ретроспективной диагностики.

Аллергологический метод основан на выявлении повышенной чувствительности к бактериальному аллергену. С этой целью проводят *кожно-аллергические пробы* с диагностическими аллергенами.

Молекулярно-генетический метод основан на идентификации возбудителя в исследуемом материале путем определения нуклеотидных последовательностей с помощью ПЦР, молекулярной гибридизации, микрочипа и других методов молекулярной биологии.

- Полимеразная цепная реакция позволяет обнаружить микроорганизм в исследуемом материале (воде, продуктах, материале от больного) по наличию в нем ДНК микроорганизма без выделения последнего в чистую культуру. Для проведения ПЦР из исследуемого материала выделяют ДНК, а наличие возбудителя определяют по обнаружению в выделенной ДНК специфичного для искомого микроорганизма гена. Обнаружение гена осуществляют его накоплением. Для этого требуются *праймеры* (затравки), комплементарные ДНК искомого гена. Накопление (*амплификацию*) гена выполняют следующим образом. Выделенную из исследуемого материала ДНК нагревают. При этом ДНК распадается на две нити. Добавляют праймеры, смесь ДНК и праймеров охлаждают. При этом праймеры при наличии в смеси ДНК искомого гена связываются с его комплементарными участками. Затем к смеси ДНК и праймера добавляют ДНК-полимеразу и нуклеотиды. Устанавливают температуру, оптимальную для функционирования ДНКполимеразы. В этих условиях в случае комплементарности ДНК гена и праймера происходит присоединение нуклеотидов к 3'-концам праймеров, в результате чего синтезируются две копии гена. После этого цикл повторяется снова, при этом количество ДНК гена будет увеличиваться каждый раз вдвое (рис. 9.1). Реакцию проводят в специальных приборах - *амплификаторах*. Результат оценивается последующими денситометрией амплифицированной ДНК или ее электрофорезом в полиакриламидном геле. ПЦР применяют для диагностики вирусных и бактериальных инфекций.

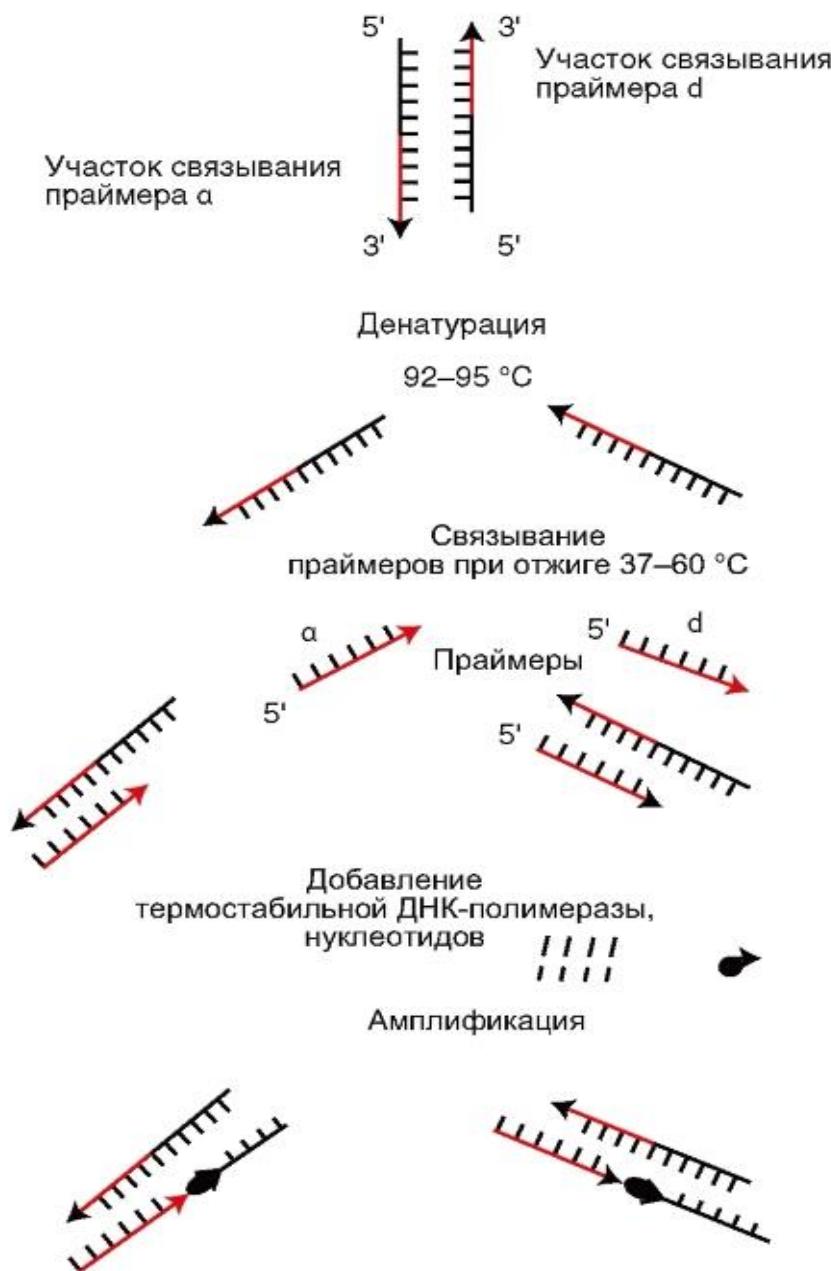


Рис. 9.1. Полимеразная цепная реакция (схема)

- Молекулярная гибридизация позволяет выявить степень сходства различных ДНК. Применяют при идентификации микроорганизмов для определения их точного таксономического положения, а также для их обнаружения в исследуемом материале без выделения в чистую культуру. Метод основан на способности двухцепочечной ДНК при повышенной температуре (90 °C) в щелочной среде денатурировать, т.е. расплетаться на две нити, а при понижении температуры на 10 °C вновь восстанавливать исходную двухцепочечную структуру. Метод требует наличия *молекулярного зонда* - одноцепочечной молекулы нуклеиновой кислоты, меченной радиоактивными нуклидами, ферментом, флюорохромным красителем, с которой сравнивают исследуемую ДНК. Для проведения молекулярной гибридизации исследуемую ДНК расплетают указанным выше способом, одну нить закрепляют на специальном фильтре, который затем помещают в раствор, содержащий зонд. Создают условия, благоприятные для образования двойных спиралей. При комплементарности между зондом и исследуемой ДНК они образуют между собой двойную спираль, наличие которой определяют следующими методами в зависимости от типа метки зонда: подсчетом радиоактивности, иммуноферментным анализом или денситометрией.

- Определение микроорганизма в исследуемом материале с помощью микрочипа. Микрочип представляет собой стеклянную пластинку, к которой прикреплены молекулярные ДНК-зонды, специфичные к определенным микроорганизмам. Из исследуемого образца выделяют общую ДНК, связывают ее с флюорохромом или ферментом и обрабатывают ею микрочип, создавая условия для гибридизации. Затем отмывают не связавшуюся ДНК и определяют локализацию молекулярных гибридов постановкой ИФА или денситометрией.

9.2. СБОР, ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В большой степени результаты микробиологического исследования зависят от соблюдения правил забора материала. Нарушения правил забора, неправильная и несвоевременная доставка материала в лабораторию отрицательно влияют на результаты исследования.

Вид материала для исследования определяется клинической картиной заболевания. Основные правила взятия материала включают следующие положения:

- материал по возможности берут непосредственно из очага инфекции;
- материал берут до начала лечения антибиотиками и исключают возможность попадания в него антибактериальных препаратов;
- взятие материала необходимо проводить в асептических условиях (кровь берут из локтевой вены после тщательной обработки кожи 70% этиловым спиртом с последующим протиранием места укола йодным раствором; при заборе мокроты больной должен почистить зубы и прополоскать рот слабым раствором антисептика; перед забором мочи необходимо провести тщательный туалет наружных половых органов с мылом и кипяченой водой);
- после взятия материала нужно в кратчайшие сроки доставить в лабораторию, соблюдая условия хранения и транспортировки (табл. 9.1). Оптimalен первичный посев в месте взятия материала. Доставляют материал в специальных контейнерах, биксах, сумках-холодильниках. Необходимо учитывать, что при длительном хранении происходят гибель наиболее требовательных к условиям культивирования микроорганизмов и размножение менее требовательной сопутствующей микрофлоры;
- при взятии материала необходимо строго соблюдать меры безопасности при работе с клиническим материалом для микробиологического исследования;
- материал забирают в достаточном количестве, обеспечивающем необходимый для исследования объем. К исследуемому материалу, направляемому в лабораторию, прилагают сопроводительный документ, в котором указывают фамилию, имя, отчество больного, время взятия материала, предполагаемый диагноз.

Таблица 9.1. Забор, хранение и транспортировка материала для микробиологического исследования

Материал для исследования	Условия хранения	Условия транспортировки
Кровь (10-30 мл венозной крови)	Не более 2 ч при комнатной температуре	В стерильных транспортных емкостях со средой, содержащей нейтрализаторы антибиотиков, или в шприце (5-10 мл крови, перемешанной с гепарином)

Окончание табл. 9.1

Материал для исследования	Условия хранения	Условия транспортировки
Спинномозговая жидкость	При 37 °C, избегая охлаждения, не более 15 мин	В стерильных пробирках с завинчивающейся крышкой или в шприце, на иглу которого надета стерильная резиновая пробка
Мокрота	В холодильнике 2-3 ч при 4 °C	В стерильной одноразовой емкости с завинчивающейся крышкой для сбора мокроты
Гнойное отделяемое	Не более 2 ч при комнатной температуре	В стерильной сухой пробирке или емкости с транспортной средой, в которую вмонтирован одноразовый зонд-тампон. В стерильной транспортировочной емкости со средой для анаэробов. В шприце, на обработанную 70% спиртом иглу которого надета стерильная резиновая пробка
Моча (средняя порция утренней, свободно выпущенной мочи)	Не более 2 ч при комнатной температуре и не более 8 ч в холодильнике при 4 °C	В стерильной одноразовой емкости с завинчивающейся крышкой для сбора мочи
Фекалии	Не более 2 ч при 4 °C в холодильнике	В пробирках с консервирующим раствором или в стерильной одноразовой емкости с завинчивающейся крышкой
Желчь	Не более 2 ч при 37 °C	В пробирках с фракциями желчи, которые необходимо держать в строго вертикальном положении

9.3. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время для биохимической идентификации бактерий часто вместо дифференциально-диагностических сред используют готовые тест-системы (рис. 9.2). Они представляют собой полистироловые или картонные планшеты с лунками, куда помещены сухие дифференциально-диагностические среды или субстраты, на которые должен подействовать искомый бактериальный фермент. Идентификацию выделенной чистой культуры в тест-системах проводят следующим образом:

- из выделенной чистой культуры готовят бактериальную суспензию в физиологическом растворе или в прилагаемом буфере;
- проводят инокуляцию приготовленной суспензии в лунки планшета;
- инкубируют (обычно при температуре 37 °C в течение 18-24 ч);

- оценивают результат по изменению окраски дифференциально-диагностических сред в планшете.



Рис. 9.2. Тест-система для биохимической идентификации бактерий

Научно-технический прогресс в области медицины привел к значительному усовершенствованию лабораторных диагностических технологий. В микробиологии технологическая революция привела к созданию автоматизированных систем идентификации микроорганизмов, индикации их минимальных количеств в патологическом материале с помощью иммуноферментных, молекулярных и цитометрических методов диагностики.

Так, например, разработаны системы идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам, основанные на использовании различных типах диагностических планшетов. Идентификация бактерий основана на фотометрической регистрации результатов биохимических реакций на тест-планшетах с последующей компьютерной обработкой данных с помощью программного обеспечения. Прибор состоит из фотометра, инкубатора, распределителя и компьютера с программным обеспечением. Из исследуемой колонии, выросшей на агаре, готовят суспензию, которая восьмиканальным дозатором быстро распределяет необходимый объем материала по планшетам. После заполнения и инкубации планшеты данныечитываются многоканальным фотометром. Результаты обрабатываются программой, заложенной в компьютере, и распечатываются на принтере (рис. 9.3).



Рис. 9.3. Компьютерная тест-система для идентификации микроорганизмов

Проточные цитометры позволяют определить как общее количество бактериальных тел, находящихся в образце, так и количество жизнеспособных бактерий и грибов, присутствующих среди них. Принцип определения основан на избирательном окрашивании микрорганизмов с помощью специальных красителей.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите метод микробиологической диагностики, позволяющий установить вид возбудителя.
2. Назовите метод диагностики, который позволяет обнаружить возбудителя в исследуемом материале без выделения чистой культуры.
3. Протекание инфекционного процесса можно оценить по.....

ГЛАВА 10. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

10.1. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Для диагностики бактериальных инфекций могут использоваться все методы микробиологической диагностики (см. главу 9). Но «золотым стандартом» диагностики бактериальных инфекций является *бактериологический метод*. Он позволяет не только выделить и идентифицировать возбудителя, но и подобрать антибактериальный препарат для лечения, а также провести эпидемическое исследование, определяя источник инфекции и цепочку передачи возбудителя; для этого часто используют молекулярно-биологические методы.

В тех случаях, когда не удается выделить возбудителя, в качестве дополнительного метода применяют *серологические исследования*. *Микроскопический метод* в большинстве случаев используют как ориентировочный. *Молекулярно-биологические методы* используют в качестве экспресс-диагностики и для типирования возбудителя. *Аллергологический метод* используют в качестве предварительного исследования при массовых обследованиях.

10.2. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

10.2.1. ВОЗБУДИТЕЛИ ЭШЕРИХИОЗОВ

Эшерихиозами называют инфекционные болезни, возбудителями которых являются *Escherichia coli*.

Характеристика возбудителей

Морфология. *E. coli* - мелкие, прямые грамотрицательные палочки с закругленными концами, размером 0,4-0,6 x 2,0-6,0 мкм, подвижные за счет перитрихиально расположенных жгутиков. Спор не образуют. Некоторые могут образовывать микрокапсулу и пили. В мазках расположены беспорядочно.

Культивирование. *E. coli* не требовательны к питательным средам. На плотных средах образуют гладкие, полупрозрачные колонии. На жидких средах вызывают диффузное помутнение и придонный осадок. Для диагностики эшерихиозов используют дифференциально-диагностические среды с лактозой - среду Эндо, а также среду Клиглера, позволяющую определить способность бактерий ферментировать глюкозу и лактозу и продуцировать сероводород.

Биохимические свойства. *E. coli* обладают выраженной биохимической активностью - расщепляют глюкозу и лактозу с образованием кислоты и газа, продуцируют индол, но не продуцируют сероводород. Рост *E. coli* на среде Клиглера представлен на рис. 4.3.

Антигенная структура. *E. coli* обладают сложной антигеннной структурой: имеют соматический О-антителен, определяющий серогруппу (их известно около 171), а также 100 разновидностей поверхностного К-антителена, который может маскировать О-антителен, вызывая феномен О-инагглютинабельности. В этом случае О-антителен можно выявить только после разрушения К-антителена кипячением. Типоспецифический Н-антителен определяет серовар (и насчитывается более 57).

Экология и особенности распространения. Вид *E. coli* не является однородным: среди них выделяют *условно патогенные и патогенные эшерихии*. Условно патогенные эшерихии входят в состав микрофлоры кишечника и влагалища. В составе микрофлоры толстой кишки они выполняют много полезных функций (см. главу 5). Только у сильно иммунодефицитных людей (больных ВИЧ-инфекцией) они могут при попадании в другую экологическую нишу вызвать гнойно-воспалительный процесс.

Патогенные эшерихии подразделяются на возбудителей парентеральных эшерихиозов и диареогенные. Патогенные отличаются от условно патогенных возможностью синтезировать факторы патогенности, генетически связанные с наличием в геноме плазмид-вирулентности и конвертирующих бактериофагов.

Возбудители парентеральных эшерихиозов вызывают заболевания мочеполовой системы, менингит и сепсис у новорожденных.

Энтеральные эшерихиозы - острые инфекционные болезни, характеризуемые поражением ЖКТ. Их возбудители - диареогенные *E. coli*. Диареогенные эшерихии неоднородны, подразделяются на несколько подгрупп, различающихся по особенностям экологии, путем передачи, особенностям патогенеза и клинического проявления

вызываемого ими заболевания, что обусловлено различиями факторов патогенности и их генетической детерминации. В пределах каждой подгруппы имеется определенный состав О-серогрупп или О: Н-сероваров. Именно по составу О-серогрупп проводят первичную дифференциацию диареогенных эшерихий. Среди них выделяют *энтеротоксигенные E. coli*, вызывающие холероподобное заболевание, *энтеропатогенные E. coli* - возбудители эпидемических вспышек у детей первого года жизни; *энтерогеморрагические E. coli*, являющиеся причиной геморрагического колита с развитием почечной недостаточности; *энтероинвазивные E. coli*, вызывающие шигеллезоподобное заболевание и некоторые другие.

Микробиологическая диагностика. Основной материал для исследования - фекалии и рвотные массы. Диагностику осуществляют бактериологическим методом, определяя не только род и вид выделенной чистой культуры, но и принадлежность к серогруппе, что позволяет отличить диареогенные *E. coli* от условно патогенных. Внутривидовая идентификация заключается в определении серовара.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, болей в животе, диареи, рвоты и развития клинической симптоматики, характерной для каждой подгруппы *E. coli*, к которой относится возбудитель, вызвавший заболевание.

Иммунитет. Надежный иммунитет к возбудителям парентеральных эшерихиозов не вырабатывается. Естественный иммунитет детей первого года жизни обеспечивают находящиеся в материнском молоке бифидобактерии, колонизирующие кишечник к 5-му дню жизни.

Лечение. Антибиотикотерапия с учетом антибиотикограммы. Профилактика - общая. Проводят санитарно-гигиенические мероприятия.

10.2.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ДИЗЕНТЕРИИ

Бактериальная дизентерия, или шигеллез, - инфекционная болезнь с поражением толстой кишки, развитием колита и интоксикацией организма.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудителями являются бактерии рода *Shigella*. Имеются четыре вида шигелл: *Shigella dysenteriae* (группа А), *Shigella flexneri* (группа В), *Shigella boydii* (группа С) и *Shigella sonnei* (группа D).

Морфология. Шигеллы - мелкие грамотрицательные палочки с закругленными концами. В мазке из чистой культуры расположены беспорядочно. Спор и капсул не образуют, неподвижны.

Биохимические свойства и культивирование. Шигеллы биохимически малоактивны: не расщепляют лактозу; глюкозу расщепляют только до кислоты; за исключением *Shigella dysenteriae*, другие виды расщепляют маннитол. Сероводород не продуцируют (рост шигелл на среде Клиглера представлен на рис. 4.3). Хорошо растут на простых питательных средах. Для выделения их из организма используют среды, содержащие лактозу и желчные кислоты (среду Плоскирева), а также селенитовый бульон, являющийся средой обогащения.

Антигенная структура. Шигеллы обладают соматическим О-антителом, в зависимости от строения которого они подразделяются на серовары. *Shigella sonnei* имеет также К-антитело.

Факторы патогенности. Все виды шигелл инвазируют слизистую оболочку толстой кишки с последующим межклеточным распространением. Эта способность связана с крупной плазмидой, детерминирующей синтез чувствительных к трипсину белков-

инвазинов, и фактором распространения микроорганизма через межклеточные пространства. В связи с тем, что белки-инвазины чувствительны к трипсину, шигеллы проникают в эпителий толстой кишки, вызывая патологический процесс. Кроме того, все шигеллы производят белковые шига- и шигаподобные цитотоксины, поражающие эндотелий, следствием чего является появление в кале крови. *Shigella dysenteriae* серовара 1 производит шига-токсина в 1000 раз больше, чем другие виды, в результате чего он попадает в кровь, поражая почки с развитием почечной недостаточности. Все шигеллы имеют эндотоксин, который вызывает интоксикацию организма, а при его накоплении происходит нарушение водно-солевого обмена в кишечнике.

Резистентность. Наиболее неустойчив во внешней среде вид *S. dysenteriae*. Шигеллы хорошо переносят высушивание, низкие температуры, но быстро погибают под воздействием прямых солнечных лучей и при нагревании (при температуре 60 °C - через 30 мин, при 100 °C - мгновенно). Благоприятной средой для шигелл являются пищевые продукты. *S. sonnei* в молоке и молочных продуктах способны не только длительно переживать, но и размножаться. Дезинфицирующие средства (гипохлориты, хлорамин, лизол и др.) в обычных концентрациях шигеллы убивают.

Эпидемиология. Источники инфекции - больные люди и бактерионосители. Механизм заражения - фекально-оральный. Пути передачи: пищевой (чаще с молочными продуктами), водный, контактно-бытовой.

Микробиологическая диагностика. Исследуемый материал - фекалии. Основной метод диагностики - бактериологический. Посев следует производить непосредственно у постели больного. Выделяя чистую культуру, определяют вид возбудителя, для внутривидовой идентификации определяют его серовар и хемовар. При затяжном течении заболевания используют серологический метод (РПГА).

Характеристика заболевания

Патогенез. Шигеллезы - инфекционные заболевания, характеризуемые поражением толстой кишки с развитием колита и интоксикации организма. Бактериемии при шигеллезе не наблюдается.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 1-7 дней. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела (38-39 °C), появления болей в животе, частых позывов на дефекацию. В испражнениях обнаруживают слизь, слущенные клетки (как результат размножения микроорганизмов внутри эпителиальных клеток кишечника) и кровь (как следствие действия белкового цитотоксина).

Иммунитет. Непрочный и непродолжительный.

Профилактика. Для экстренной профилактики используют *бактериофаг*. Основную роль играют санитарно-гигиенические мероприятия.

10.2.3. ВОЗБУДИТЕЛИ БРЮШНОГО ТИФА И ПАРАТИФОВ

Брюшной тиф и паратифы А и В - острые кишечные инфекции, сходные по патогенезу и клиническим проявлениям, характеризуемые циклическим течением, поражением лимфатического аппарата тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлов и паренхиматозных органов, а также бактериемией. Клинически протекают с выраженной интоксикацией, развитием энтерита и сыпью.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители брюшного тифа и паратифов относятся к роду *Salmonella*, семейству *Enterobacteriaceae*, сероварам *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* и *S. Paratyphi B*.

Морфология. Сальмонеллы - грамотрицательные палочки с закругленными концами, в мазках расположены беспорядочно. Не образуют спор и капсул, подвижны, перитрихи.

Культивирование. Рост сальмонелл на среде Клиглера представлен на рис. 4.3 а. Они неприхотливы к питательным средам. Хорошо растут на простых питательных средах и средах, содержащих желчь. На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфитном агаре - колонии черного цвета (*S. Paratyphi B* при росте на плотных средах образует слизистые валики). На жидких средах образуют диффузное помутнение. Средами накопления являются желчный и селенитовый бульоны.

Биохимические свойства. Биохимически активны - расщепляют глюкозу, продуцируют сероводород. Не расщепляют лактозу и не образуют индол.

Антигенная структура и классификация. Род *Salmonella* состоит из двух видов: *S. enterica* и *S. bongori*. В связи с тем что по основным биохимическим свойствам представители рода *Salmonella* однотипны, дифференциацию внутри рода проводят по антигенной структуре. Сальмонеллы обладают соматическим О-антителом и жгутиковым Н-антителом. Некоторые сальмонеллы обладают К-антителом. Согласно классификации Ф. Кауфмана-П. Уайта, сальмонеллы подразделяются на серологические группы по общности строения О-антитела, а внутри серогруппы - на серовары в соответствии с различиями в строении Н-антитела. Вид *S. bongori* подразделяется на 21 серовар и включает сальмонеллы, изолированные из холоднокровных животных. Вид *S. enterica* включает все сальмонеллы, являющиеся возбудителями человека и теплокровных животных. Названия сероваров пишутся с заглавной буквы, они соответствуют прежним видовым наименованиям, например: *S. typhi* - *S. Typhi*.

Некоторые серовары сальмонелл, в частности *S. Typhi*, имеют полисахаридный *Vi*-антител - разновидность К-антитела, который служит рецептором для бактериофагов. Установление фаговара *S. Typhi* необходимо для эпидемического анализа вспышек брюшного тифа в целях определения источника инфекции.

Факторы патогенности. Возбудитель брюшного тифа и паратифов, так же как и другие серовары вида *S. enterica*, является факультативным внутриклеточным паразитом, способным инвазировать нефагоцитирующие клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и размножаться в макрофагах. Это связано с наличием у сальмонелл секреторной системы III типа, эффекторные белки которой вызывают реорганизацию цитоскелета клетки эпителия слизистой оболочки кишечника, способствуя проникновению бактерии через клетку хозяина в субэпителиальное пространство и вызывая развитие воспалительной реакции в стенке кишечника. Сохранение микроорганизма в макрофаге связано с наличием фермента супероксиддисмутазы и *Vi*-антителом. Все сальмонеллы обладают также эндотоксином, принимающим участие в развитии лихорадки и нарушении водносолевого обмена в кишечнике.

Резистентность. Сальмонеллы устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Выдерживают pH в диапазоне 4,0-9,0. В водоемах, сточных водах, почве сохраняют жизнеспособность до 3 мес, в комнатной пыли - от 80 до 550 дней. Хорошо переносят низкие температуры. Сохраняются в зараженных продуктах: в колбасе - 3 мес, в замороженном мясе и яйцах - до 1 года, на овощах и фруктах - 5-10 дней. При нагревании до 56 °C сальмонеллы гибнут в течение 45-60 мин, при температуре 100 °C гибнут мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5% фенол, 3% хлорамин, 3% лизол) убивают сальмонеллы в течение 2-3 мин. При неблагоприятных условиях сальмонеллы могут переходить в некультивируемую форму.

Эпидемиология. Брюшной тиф и паратифы - антропонозные инфекции, источники заболевания - больные люди и бактерионосители. Механизм заражения - фекально-

оральный. Среди путей передачи преобладает водный, реже встречаются алиментарный и контактно-бытовой.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - бактериологический. Исследуют кровь, кал, желчь, костный мозг, мочу (в зависимости от стадии заболевания). Используют также серологический метод (РПГА).

Характеристика заболевания

Патогенез. Патогенез характеризуется цикличностью течения. Возбудитель попадает через рот, достигает тонкой кишки, где размножается в ее лимфатических образованиях, из которых попадает в кровь (стадия бактериемии). С током крови разносится по всему организму, оседая в паренхиматозных органах (селезенке, печени, легких, костном мозге). Из печени сальмонеллы попадают в желчный пузырь, где могут сохраняться годами, а из него - вновь в тонкую кишку. В результате повторного попадания сальмонелл в лимфоидный аппарат тонкой кишки развивается аллергическая реакция, проявляющаяся в форме воспаления и некроза лимфатических образований. Из организма сальмонеллы выводятся в основном с калом и мочой.

Клиническая картина. Клинически брюшной тиф и паратифы неразличимы. Болезнь начинается остро: повышается температура тела, появляются общая слабость, повышенная утомляемость, нарушаются сон и аппетит. Характерны помутнения сознания, бред, галлюцинации, сыпь. Очень тяжелыми осложнениями болезни являются прободение стенки тонкой кишки, перитонит, кишечное кровотечение, возникающие в результате некроза лимфатических образований тонкой кишки.

Иммунитет после перенесенного заболевания - напряженный и длительный, обеспечивается совместным действием клеточного иммунного ответа, в котором ведущая роль принадлежит активированным макрофагам. Гуморальный иммунитет свидетельствует о наличии инфекционного процесса. Первыми к концу 1-й недели заболевания появляются антитела к О-антителу, которые достигают максимальных титров к разгару заболевания, а потом исчезают. Антитела к Н-антителу появляются в период реконвалесценции, а также у привитых лиц и длительно сохраняются. У бактерионосителей брюшного тифа обнаруживают антитела к Vi-антителу.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Для специфической профилактики брюшного тифа используют вакцины - *брюшнотифозную сорбированную и брюшнотифозную спиртовую, обогащенную Vi-антителом*. Для профилактики по эпидемическим показаниям людям, которые проживают совместно с больным и которые употребляли продукты и воду, зараженные или подозрительные на заражение *S. Typhi*, назначают *брюшнотифозный бактериофаг*. Неспецифическая профилактика включает санитарно-бактериологический контроль за системами водоснабжения, соблюдение санитарно-гигиенических правил при приготовлении пищи, выявление бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли, своевременное выявление и изоляцию больных.

10.2.4. ВОЗБУДИТЕЛИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

Сальмонеллез - острая кишечная инфекция, характеризуемая поражением тонкой кишки с развитием энтерита.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители - многочисленные серовары вида *S. enterica*, за исключением сероваров *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* и *B*.

Классификация и основные свойства сальмонелл описаны в подразделе 12.1.3.

Эпидемиология. Основной источник болезни - домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи) и птица (куры, утки, гуси и др.). Основной путь передачи - пищевой. Факторами передачи могут быть молоко и мясо животных (*S. Typhimurium*, *S. Dublin*), яйца кур (*S. Enteritidis*). В замкнутых коллективах, где сосредоточены иммунодефицитные пациенты (отделения реанимации), наблюдаются случаи госпитального сальмонеллеза, при котором источником инфекции являются люди, а путями передачи - контактно-бытовой и воздушно-пылевой.

Микробиологическая диагностика. Проводят бактериологическим и серологическим методами. Бактериологическому исследованию подвергают испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, желчь, костный мозг, кровь (при системных формах заболевания). Серологическое исследование проводят с помощью РПГА и ИФА. Важное диагностическое значение имеет нарастание титра АТ в динамике заболевания.

Характеристика заболевания

Патогенез. Сальмонеллы проникают в организм через рот, достигают тонкой кишки, где развивается патологический процесс. Проникая через эпителиальный слой тонкой кишки в субэпителиальное пространство, вызывают воспаление и нарушение водно-солевого баланса, следствием чего является диарея.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 12-24 ч. Болезнь характеризуется повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, диареей, болями в животе. Продолжительность болезни составляет 7 дней. В некоторых случаях наблюдаются молниеносные генерализованные формы, протекающие по типу брюшного тифа, приводящие к смерти.

Иммунитет - ненапряженный, серовароспецифический, опосредованный секреторным IgA, который предотвращает процесс проникновения сальмонелл в слизистую оболочку тонкой кишки. В крови могут определяться АТ, свидетельствующие о наличии инфекционного процесса.

Лечение - симптоматическое. Этиотропную антибиотикотерапию применяют только при генерализованных формах.

Профилактика. Основную роль играет специфическая профилактика среди сельскохозяйственных животных и птиц. Большое значение имеет неспецифическая профилактика, включающая ветеринарно-санитарные мероприятия, направленные на предупреждение распространения возбудителей среди сельскохозяйственных животных и птиц, а также соблюдение санитарно-гигиенических правил на мясоперерабатывающих предприятиях, при хранении мяса и мясных продуктов, правил приготовления пищи, правильной кулинарной и термической обработки пищевых продуктов.

10.2.5. ВОЗБУДИТЕЛИ ХОЛЕРЫ

Холера - острая инфекционная болезнь, характеризуемая поражением тонкой кишки с нарушением водно-солевого обмена и развитием интоксикации, относится к особо опасным, карантинным инфекциям.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители холеры относятся к виду *Vibrio cholerae* серогрупп О1 и О139.

Морфология. Холерный вибрион - грамотрицательная палочка в форме запятой. Не образует спор и капсулы, подвижен, монотрих.

Культивирование. *Vibrio cholerae* неприхотлив к питательным средам. Хорошо растет на 1% щелочной (рН = 9,0) пептонной воде, щелочном агаре. Эти среды являются для него

элективными. Особенность *Vibrio cholerae* - быстрый рост: пленка на поверхности жидкой среды образуется в течение 6-8 ч.

Биохимические свойства. Биохимически активен - оксидазоположителен, расщепляет сахарозу, продуцирует индол. По биохимическим свойствам, гемолитической активности и чувствительности к бактериофагам подразделяется на два биовара: *eltor* и *cholerae classic*.

Антигенная структура. Обладает О- и Н-антителами. В зависимости от строения О-антитела подразделяется более чем на 200 серогрупп. Внутри серогруппы O1 подразделяется на три серовара. Возбудителями холеры являются только серогруппы O1 (которая может быть представлена биоварами как *eltor*, так и *cholerae classic*) и O139 (имеет фенотип *eltor*).

Факторы патогенности. Главные факторы патогенности - холерный энтеротоксин, токсинкорегулируемые пили, НА и растворимая гемагглютинин-протеаза, эндотоксин.

Токсинкорегулируемые пили обеспечивают колонизацию микроворсинок тонкой кишки, участвуют в образовании биопленок на поверхности панциря гидробионтов, а также являются рецепторами для конвертирующего бактериофага, экспрессирующего энтеротоксин.

Холерный энтеротоксин - белок, синтез которого осуществляется геном, локализованным на конвертирующем бактериофаге. Этим бактериофагом лизогенизированы только серогруппы O1 и O139.

Токсин нарушает водно-солевой обмен, вызывая гиперсекрецию воды и хлоридов в просвет кишечника, в результате чего возникают диарея и обезвоживание организма. НА способствует реализации действия токсина, обеспечивая его прикрепление к мембране кишечного эпителия. Растворимая гемагглютинин-протеаза способствует откреплению возбудителя от поверхности кишечника, давая тем самым возможность возбудителю инфицировать новые участки тонкой кишки.

Резистентность. Возбудители холеры чувствительны к УФ-облучению, высушиванию, дезинфицирующим (за исключением четвертичных аминов), кислым значениям рН, нагреванию.

Эпидемиология. Источники инфекции - больные люди и бактерионосители, вода. Механизм заражения - фекально-оральный. Среди путей передачи преобладает водный, возможны пищевой и контактно-бытовой. Возбудитель холеры, особенно биовар Эль-Тор, способен к существованию в воде в симбиозе с гидробионтами, водорослями, в неблагоприятных условиях может переходить в некультивируемую форму. Эти свойства позволяют отнести холеру к антропосапронозным инфекциям.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - бактериологический. Материалы для исследования - кал, рвотные массы, вода, пищевые продукты. Для экспресс-диагностики используют РИФ и ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Вибрионы попадают через рот в желудок, где под действием соляной кислоты могут погибнуть. Но при поступлении большого количества бактерий они достигают тонкой кишки, где прикрепляются к эпителию, выделяют токсин, нарушающий водносолевой обмен. При гибели вибрионов высвобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию.

Клиническая картина. Болезнь развивается остро: повышается температура тела до 38-39 °С, появляются рвота, диарея. Эта стадия продолжается 1-3 дня, и болезнь может закончиться (при легкой форме холеры) или перейти в следующую стадию - гастроэнтерита (форма средней тяжести), когда усиливаются рвота и диарея. Больной при этом теряет много жидкости. Резкое обезвоживание приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развиваются судороги. Затем болезнь может перейти в третью стадию (тяжелая форма) - холерного алгиды, которая в 17% случаев заканчивается смертью.

Иммунитет - непрочный и непродолжительный.

Лечение. Возмещение потери жидкости и этиотропная антибиотикотерапия.

Профилактика. Выполнение санитарно-гигиенических и карантинных мероприятий. Для специфической профилактики, имеющей вспомогательное значение, применяют холерную убитую вакцину и холерную комбинированную вакцину, состоящую из двух компонентов - холерогена (анатоксина) и О-антитела холерного вибриона.

10.2.6. ВОЗБУДИТЕЛИ БРУЦЕЛЛЕЗА

Бруцеллез (мальтийская лихорадка) - инфекционно-аллергическое заболевание, имеющее тенденцию к хроническому течению, характеризуемое длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем организма.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители бруцеллеза человека относятся к роду *Brucella*, в который входят шесть видов. В патологии человека основная роль принадлежит трем видам: *B. melitensis*, *B. abortus* и *B. suis*.

Морфология. Бруцеллы - мелкие грамотрицательные коккобактерии размером 0,6-1,5 x 0,5-0,7 мкм. Спор не образуют, неподвижны, при росте на среде с сывороткой образуют капсулу.

Культивирование. Бруцеллы требовательны к питательным средам, растут на средах с добавлением крови, печеночного отвара. Растут медленно, при выделении из организма посевы инкубируют до 30 дней. *B. abortus* для своего роста требует 5% содержания CO₂ в атмосфере.

Биохимические свойства. Бруцеллы - аэробы, обладают оксидазной и каталазной активностью. Редуцируют нитраты, утилизируют углеводы без образования кислоты и газа. Некоторые виды (*B. abortus*) продуцируют сероводород. Не обладают протеолитической и гемолитической активностью. Вырабатывают уреазу. Дифференциацию внутри рода на виды проводят по чувствительности к красителям (фуксину и тионину) и продукции сероводорода.

Антигенная структура. Бруцеллы содержат поверхностно расположенный капсулный *Vi*-антитела и соматические А- и М-антитела, количественное соотношение которых у разных видов различно. У *B. melitensis* преобладают М-антитела, у *B. abortus* и *B. suis* - А-антитела.

Факторы патогенности. Бруцеллы - факультативные внутриклеточные паразиты. Они способны проникать, сохраняться и размножаться в фагоцитах и эпителиальных клетках, вследствие чего развивается хроническая инфекция. В процессе проникновения и размножения в фагоцитах и эпителиальных клетках принимают участие белки наружной мембранны, ЛПС, секреторные системы, обеспечивающие проникновение эффекторных молекул возбудителя внутрь клетки-мишени. При оральном пути заражения на развитие инфекционного процесса оказывает влияние активность уреазы, вырабатываемая возбудителями.

Резистентность. Бруцеллы длительно сохраняют жизнеспособность в окружающей среде, особенно при низкой температуре. В почве и воде сохраняются до 4 мес, в молоке - до 45 дней, в козьем сыре, приготовленном из непастеризованного молока, - до 8 нед, в замороженном мясе - до 5 мес. Высокочувствительны к высоким температурам и дезинфицирующим веществам. При температуре 60 °C погибают в течение 30 мин, при кипячении - мгновенно.

Эпидемиология. Бруцеллез - зоонозная инфекция. Основной источник инфекции для человека - животные. Больной человек не является источником инфекции. Возбудители разных видов циркулируют среди определенных видов животных, от которых заражаются люди. *B. melitensis* вызывает заболевание у мелкого рогатого скота, *B. abortus* - у крупного рогатого скота, *B. suis* - у свиней. У больных животных возбудитель выделяется с мочой, испражнениями, молоком, околоплодными водами. Основные пути заражения для человека: алиментарный - через непастеризованное молоко и молочные продукты; контактный, воздушно-пылевой - путем вдыхания загрязненных бактериями пылевых частиц с шерсти, навоза, земли.

Характеристика заболевания

Патогенез. Попав в организм, бруцеллы фиксируются органами ретикулоэндотелиальной системы - селезенкой, печенью, лимфатическими узлами, где формируется очаг бактериемии.

Микробиологическая диагностика. Проводят бактериологическим, серологическим, биологическим и аллергическим (пробой Бюрне) методами исследования.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется хроническим течением со сменой обострений и ремиссий. Сопровождается лихорадкой, развитием гранулем в опорно-двигательном аппарате, нервной и мочеполовой системах, сенсибилизацией организма и развитием ГЗТ. Возможно поражение сердца и головного мозга, что приводит к летальному исходу.

Иммунитет - нестерильный, клеточно-гуморальный.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию и иммунотерапию неживой вакциной.

Профилактика. По эпидемиологическим показаниям применяют живую вакцину, полученную из штамма ВА-19 *A. B. abortus* П. А. Вершиловой. Вакцина создает перекрестный иммунитет против других видов бруцелл. Неспецифическая профилактика сводится к предупреждению бруцеллеза среди животных, санитарно-ветеринарным мероприятиям, предотвращающим проникновение возбудителя в пищевые продукты.

10.2.7. ВОЗБУДИТЕЛИ ПИЩЕВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ И ПИЩЕВЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ

Возбудители пищевых токсикоинфекций

Пищевые токсикоинфекции (ПТИ) - острые кратковременные заболевания, вызываемые условно патогенными бактериями, способными продуцировать вне организма на обсемененных ими продуктах токсины. ПТИ протекают с явлениями поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и нарушением водно-солевого обмена.

Таксономия. Возбудители ПТИ - бактерии рода *Proteus*, *K. pneumoniae*, *C. perfringens*, *B. cereus*.

Факторы патогенности:

- энтеротоксин - усиливает секрецию жидкости в просвет кишки;

- цитотоксин - нарушает белоксинтезирующие процессы в клетке, повреждает мембранны клеток, нарушает микроциркуляцию, что приводит к развитию воспалительных явлений.

Микробиологическая диагностика. Проводят бактериологическим методом, который позволяет доказать общность бактериального штамма, выделенного от больного человека, со штаммом, выделенным из пищевого продукта.

ПТИ характеризуются коротким инкубационным периодом (от 30 мин до 2 ч), непродолжительным пребыванием в организме возбудителя, отсутствием формирования иммунного ответа.

Возбудители пищевых интоксикаций

Пищевые интоксикации (ПИ) - заболевания, вызванные употреблением продуктов, зараженных бактериальными токсинами, без присутствия бактерий.

Возбудитель ПИ - *S. aureus*, продуцирующий термостабильный энтеротоксин, выдерживающий нагревание до температуры 100 °С в течение 2 ч.

Микробиологическую диагностику ПИ проводят серологическими методами исследования, постановкой реакции обратной непрямой гемагглютинации (РОНГА), ИФА, реакцией преципитации, целью применения которых является обнаружение в материалах от больного (рвотных массах) и пищевых продуктах стафилококкового энтеротоксина.

10.2.8. ВОЗБУДИТЕЛЬ БОТУЛИЗМА

Ботулизм - острое инфекционное заболевание, характеризуемое интоксикацией организма с преимущественным поражением ЦНС.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель ботулизма - *Clostridium botulinum*. Название возбудителя произошло от лат. *botulus* -«колбаса».

Морфология. *C. botulinum* - грамположительная спорообразующая подвижная палочка размером 4-8 мкм в длину и 0,6-0,8 мкм в поперечнике. Спора расположена субтерминально, придавая возбудителю форму теннисной ракетки. Перитрих, капсулы не образует.

Культивирование. Строгий анаэроб. На кровяном агаре образует колонии неправильной формы, окруженные зоной гемолиза. На жидких средах вызывает помутнение с последующим выпадением осадка. Оптимальная температура культивирования - 35 °С.

Биохимические свойства. Биохимическая активность высокая, в процессе жизнедеятельности выделяет большое количество газов.

Антигенная структура. По антигенной специфичности продуцируемого экзотоксина подразделяется на семь сероваров - от A до G, однако патогенными для человека следует считать серовары A, B, E, F. Наиболее распространены серовары A, B, E.

Факторы патогенности. Главный фактор патогенности - *нейротоксин* (экзотоксин), самый сильный из биологических ядов. Его смертельная доза для человека составляет 1-2 мкг. Токсин блокирует выделение ацетилхолина в нейромышечных синапсах, приводя к развитию параличей. Токсин разрушается при нагревании в течение 20 мин при температуре 100 °С. Он устойчив к действию пепсина и трипсина, высоким концентрациям NaCl и в кислой среде.

Резистентность. Споры возбудителя обладают большой устойчивостью к нагреванию, выдерживая кипячение до 5 ч.

Эпидемиология. *C. botulinum* сохраняется в почве в виде спор. Животные могут поглощать споры возбудителя с кормами из почвы и выделять их с фекалиями, однако выработка токсина в их организме начинается только после смерти, при снижении температуры тела до 20-25 °С. Из почвы возбудитель попадает в пищевые продукты. При анаэробных условиях происходит прорастание споры в вегетативную форму, которая начинает продуцировать экзотоксин. Основной путь передачи - пищевой. Наиболее частые факторы передачи - консервы домашнего приготовления (овощные, мясные, грибные, рыбные). При проникновении спор *C. botulinum* в рану возникает *раневой ботулизм*.

Микробиологическая диагностика. Основная цель диагностики заключается в выявлении ботулинического токсина и определении его серовара в материалах, взятых от больного (крови, промывных водах желудка), а также в пищевых продуктах. Ботулотоксин выявляется в реакции нейтрализации (РН) на мышах, а также методами серологического исследования в РОНГА, ИФА, реакции преципитации.

Характеристика заболевания

Патогенез. Заболевание протекает по типу интоксикации. Попав в ЖКТ с пищей, контаминированной токсином, последний всасывается через стенку кишечника в кровь, вызывая токсинемию. Связываясь с нервными окончаниями мотонейронов, токсин блокирует передачу нервных импульсов в нервно-мышечных синапсах, вызывая паралич мышц горлани, глотки, глаз, дыхательной мускулатуры, сердца.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 6 ч до 6 дней, в среднем 12-72 ч. Болезнь начинается остро. Лихорадка отсутствует. Появляются сухость во рту, осиплость голоса, симптомы нарушения зрения (появление «тумана» перед глазами, двоение, снижение остроты зрения), нарушается функция глотания. Могут появиться симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота). При прогрессировании заболевания наступает смерть от паралича дыхания и остановки сердца. Летальность составляет до 60%.

Иммунитет. Защитный иммунитет после перенесенного заболевания не формируется.

Лечение. Вводят противоботулиническую антитоксическую сыворотку.

Профилактика. Для специфической профилактики по эпидемическим показаниям вводят *тетра- исекстаанатоксин*, в состав которых входят анатоксины, полученные из токсинов сероваров А, В и Е. Для экстренной профилактики используют противоботулиническую антитоксическую сыворотку. Большое значение имеет неспецифическая профилактика, касающаяся соблюдения правил приготовления пищи, особенно консервированных продуктов. Продукты домашнего консервирования рекомендуют перед употреблением прогревать на водяной бане при температуре 100 °C в течение 30 мин для разрушения токсина.

10.3. ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

10.3.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ ДИФТЕРИИ

Дифтерия - острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, передаваемое воздушно-капельным путем, характеризуемое местным фибринозным воспалением преимущественно зева и носа, а также явлениями общей интоксикации, поражением сердечно-сосудистой, нервной систем, почек и надпочечников.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium*, виду *C. diphtheriae* (от греч. *coryne* -«булава» и *diphthera* "пленка").

Морфология. *C. diphtheriae* - прямые или слегка изогнутые тонкие грамположительные неподвижные, неспорообразующие булавовидные полиморфные палочки размером 0,3-0,8 × 1,5-8,0 мкм, имеют пили. Могут образовывать микрокапсулу. Булавовидную форму им придают расположенные на концах зерна волютина - полиметафосфаты, выявляемые при окраске препаратов метиленовым синим по Леффлеру. Зерна волютина окрашиваются более интенсивно, чем цитоплазма клетки, при люминесцентной микроскопии.

В мазках клетки *C. diphtheriae* расположены под углом. Такое расположение более характерно для патогенных дифтерийных палочек, в отличие от коринеформных бактерий -

представителей нормальной микрофлоры, чаще расположенных в микропрепаратах в виде частокола.

Культивирование и биохимические свойства. *C. diphtheriae* - факультативный анаэроб, культивируется при температуре 37 °C, каталазоположителен. *C. diphtheriae* требовательны к условиям культивирования, растут на питательных средах с добавлением гемолизированной крови, лошадиной или бычьей сыворотки, обогащенных аминокислотами, пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Для культивирования дифтерийных бактерий используют кровяной теллуритовый агар Клауберга (теллурит калия ингибирует рост кокковой микрофлоры), а также элективную среду Ру (свернутую лошадиную сыворотку).

На среде Клауберга *C. diphtheriae* могут образовывать колонии двух типов:

- крупные колонии серого цвета в *R-форме*, напоминающие цветок маргаритки, ферментирующие крахмал, называемые биоваром *gravis* («грубым»);
- мелкие колонии черного цвета в *S-форме*, с ровными краями, выпуклой гладкой поверхностью, окруженные зоной гемолиза, не ферментирующие крахмал, называемые биоваром *mitis* («тонким»).

На жидких средах биовар *gravis* образует пленку на поверхности или крошкообразный осадок, а биовар *mitis* вызывает равномерное помутнение и мелкозернистый осадок.

Для дифференциации от других коринебактерий используют тест на цистеназу, который положителен для *C. diphtheriae*, и тест на уреазу, для которой *C. diphtheriae* обладают отрицательной активностью.

Факторы патогенности. Главный фактор патогенности - *дифтерийный экзогистотоксин*, синтез которого обусловлен наличием конвертирующего бактериофага. Проникновение дифтерийного экзогистотоксина в клетку вызывает нарушение синтеза белка, приводящее к ее гибели. Дифтерийный экзогистотоксин обладает строгой специфичностью действия, поражая клетки сердечно-сосудистой, нервной систем, почек, надпочечников.

Поверхностные структуры белковой и липидной природы, а также пили способствуют адгезии возбудителя в месте входных ворот. Сопутствующими факторами являются ферменты NA (подготавливают клеточную поверхность для прикрепления токсина), гиалуронидаза (участвует в повышении проницаемости сосудов, что приводит к отеку окружающих тканей), дермонекротоксин.

На основании различий в строении клеточной стенки и К-антителах различают 11 сероваров возбудителя дифтерии.

Резистентность. Благодаря наличию липидов, *C. diphtheriae* обладает значительной устойчивостью в окружающей среде. Он достаточно устойчив к высушиванию и действию низких температур. Выживаемость его на предметах окружающей среды может достигать 5,5 мес и не сопровождается утратой или снижением вирулентности. Он хорошо размножается в молоке, что имеет эпидемиологическое значение. В то же время при кипячении *C. diphtheriae* погибает в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода - через 3 мин, а в 5% карболовой кислоте - через 1 мин.

Эпидемиология. Дифтерия - антропонозное заболевание. Источники инфекции - больные и носители токсигенных штаммов *C. diphtheriae*. Основной механизм заражения - аэрозольный, а путь передачи - воздушно-капельный. Возможны контактно-бытовой и алиментарный пути передачи инфекции. Восприимчивость к дифтерии высокая. Возбудитель дифтерии поражает в основном детей, однако в последние десятилетия дифтерией стали болеть и взрослые. Заболевание у взрослых протекает тяжело и может закончиться летальным исходом.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики дифтерии - бактериологический. Материалами для исследования служат слизь или отделяемое пораженного органа (зева, носоглотки, носа, глаза, уха, кожи и др.), которые высеваются на одну из рекомендуемых инструкций сред, селективных для *C. diphtheriae*. Выделенную чистую культуру *C. diphtheriae* дифференцируют от других коринебактерий и определяют токсигенность методами ИФА, РОНГА или реакцией преципитации в агаре (*Elek-тест*). С этой целью используют также ПЦР для определения гена *tox+* в выросших колониях. Для оценки антитоксического иммунитета у отдельных лиц или всего коллектива, а также в целях дифференциации дифтерии от других заболеваний применяют серологические методы диагностики - РНГА с антигенным эритроцитарным диагностиком и ИФА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Дифтерия относится к *токсинемическим инфекциям*. Входные ворота инфекции - слизистые оболочки зева и носа, дыхательных путей, глаз, половых органов, раневая поверхность. В месте входных ворот развивается фибринозное воспаление, образуется пленка как результат местного действия гистотоксина. Поступая в кровь, токсин ведет к токсинемии. Существуют различные по локализации формы заболевания. Чаще всего встречается *дифтерия ротоглотки*, чему способствует воздушно-капельный путь передачи инфекции.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 2 до 5 дней. Заболевание начинается с повышения температуры тела, боли при глотании, появления пленки на поверхности миндалин сероватого или желтоватого оттенка, увеличения лимфатических узлов. Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащими тканями и не снимается тампоном при осмотре. У детей раннего возраста одновременно с зевом и носом может поражаться гортань, в результате отека которой развивается *дифтерийный круп*. Возможно отслаивание фибринозной пленки, приводящее к асфиксии.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет, наличие которого не препятствует формированию носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Лечение. Главным в лечении всех форм дифтерии является нейтрализация дифтерийного токсина введением *антитоксической противодифтерийной лошадиной сыворотки* или *иммуноглобулина человека* для внутривенного введения. Для воздействия на бактерии используют этиотропную антибиотикотерапию.

Профилактика. Дифтерия относится к контролируемым инфекциям, но только 95% охват населения гарантирует эффективность вакцинопрофилактики. Плановую профилактику дифтерии в целях создания искусственного приобретенного антитоксического иммунитета проводят введением препаратов, содержащих *дифтерийный анатоксин*. Он входит в состав ассоциированных отечественных препаратов: *адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины* (АКДС-вакцины), *адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина* (АДС), *адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина с уменьшенным содержанием компонентов* (АДС-М), а также монопрепарата *АД-М*.

10.3.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ КОКЛЮША

Коклюш - острое антропонозное инфекционное заболевание, передаваемое воздушно-капельным путем, характеризуемое поражением верхних дыхательных путей и приступами спазматического кашля.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель коклюша (от фр. *coqueluche* - «петушиный крик») относится к роду *Bordetella*, виду *B. pertussis* (от лат. *pertussis* - «кашель»).

Морфология. *B. pertussis* - мелкая грамотрицательная коккобактерия. Неподвижна, спор не образует, имеет микрокапсулу.

Культивирование. Возбудитель коклюша - строгий аэроб, требовательный к питательным средам. В отличие от других бордепелл, возбудитель коклюша на простых питательных средах не растет, так как его рост на этих средах ингибируется накопившимися в процессе культивирования метаболитами. Растет на средах с добавлением адсорбентов: на угольно-кровяном агаре с добавлением лошадиной или бараньей крови и антибиотиков для подавления роста сопутствующей микрофлоры и на среде Борде-Жангу (картофельно-глицериновом агаре с добавлением крови), на которой возбудитель образует колонии, похожие на капельки ртути, окруженные зоной гемолиза. Культивируют при температуре 35-36 °С в течение 3-7 сут в условиях повышенной влажности.

Биохимические свойства. В отличие от других бордепелл, *B. pertussis* биохимически инертна. Она не вызывает изменения цвета питательной среды с тирозином, не расщепляет мочевину, не утилизирует цитрат, не ферментирует сахара. Тест на оксидазу положительный.

Антигенная структура. Бордепеллы имеют термостабильный родоспецифический О-антigen, видоспецифические поверхностные

термолабильные капсульные К-антитела, которые принято называть факторами. Фактор 1 - видоспецифический АГ *B. pertussis*, агглютиноген 14 видоспецифичен для *B. parapertussis*. Авирулентные R-формы бордепелл утрачивают капсулу и не агглютинируются К-сыворотками.

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает большим набором факторов патогенности, участвующих в развитии коклюша. *Фимбрии* (пили), *филаментозный гемагглютинин*, *пертактин* (белок наружной мембранны клеточной стенки) и *капсульные агглютиногены* участвуют в процессе адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (бронхов, трахеи). Токсические субстанции представлены коклюшным токсином (лимфоцитозстимулирующим фактором, гистаминсенсибилизирующим фактором), трахеальным цитотоксином, дерматонекротическим токсином (термолабильным токсином), термостабильным эндотоксином.

Коклюшный токсин индуцирует в организме сенсибилизацию к гистамину и серотонину, лейкоцитоз, гиперсекрецию инсулина, ГЗТ, повышает проницаемость сосудов. На коклюшный токсин в организме вырабатывается специфический защитный антитоксический иммунитет. *Трахеальный цитотоксин* повреждает эпителиоциты. С его воздействием связывают развитие приступообразного, конвульсивного кашля. *Дерматонекротический термолабильный токсин* вызывает воспаление и некроз эпителия дыхательных путей, обусловливает спазм периферических кровеносных сосудов, геморрагии. Внеклеточная аденилатциклаза (Ац) подавляет хемотаксис и функциональную активность фагоцитов. *Термостабильный эндотоксин* - ЛПС клеточной стенки бордепелл, обладающий пирогенным эффектом, индуцирует выработку цитокинов.

Для *B. pertussis* характерна фазовая изменчивость, связанная с переходом из S- в R-форму бактерий. Вирулентными являются бактерии 1-й фазы. Это гладкий штамм, обладающий высокими вирулентностью и иммуногенностью. Бактерии 4-й фазы (R-формы) утрачивают факторы вирулентности и иммуногенности.

Резистентность. Возбудитель коклюша очень неустойчив во внешней среде. Быстро разрушается под действием УФ-лучей и дезинфектантов в обычных концентрациях. Нагревание при температуре 50-55 °С убивает его через 10-15 мин, чувствителен к холоду.

Эпидемиология. Коклюш - высококонтагиозное острое антропонозное инфекционное заболевание верхних дыхательных путей. Источник заболевания - больные люди, особенно опасные в начальной стадии болезни. Передача возбудителя возможна только при тесном

контакте с больным. Путь передачи - воздушно-капельный. Чаще болеют дети дошкольного возраста. Особенно восприимчивы к коклющу грудные дети, для которых он наиболее опасен. Подъем заболеваемости отмечается осенью и зимой.

Микробиологическая диагностика. К основным методам диагностики коклюша относятся бактериологический и серологический. Материал для бактериологического исследования - слизь из верхних дыхательных путей, которую берут с помощью заднеглоточного тампона через рот, либо используют метод кашлевых пластинок. С этой целью во время приступа кашля ко рту ребенка подставляют чашку Петри с питательной средой. Полученные материалы необходимо доставить в лабораторию в течение 2-4 ч, сохраняя температурный режим 35-36 °C. Бактериологическое исследование необходимо проводить в ранние сроки заболевания, не позднее 3-й недели, так как в более поздние сроки высыпаемость возбудителя резко снижается. Серологические методы исследования (РПГА, РСК, ИФА) применяют для ретроспективной диагностики.

Характеристика заболевания

Патогенез. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей. После прикрепления к поверхности эпителия бронхов и трахеи возбудители коклюша и паракоклюша размножаются, выделяют токсины и ферменты агрессии. В результате воздействия факторов вирулентности развиваются воспаление и отек слизистой оболочки, может развиться некроз отдельных участков эпителия. Вследствие постоянного раздражения рецепторов дыхательных путей у пациента возникает сухой, приступообразный кашель. Позднее в дыхательном центре формируется очаг возбуждения, и приступы кашля могут быть вызваны даже неспецифическими раздражителями. В кровь бактерии не поступают.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 2-14 дней. Заболевание имеет три периода: *катаральный*, *пароксизмального спазматического кашля* (до 5-50 приступов в сутки) и *разрешающий*.

Иммунитет. После перенесенной болезни формируется стойкий видоспецифический иммунитет.

Лечение. При тяжелых формах коклюша применяют этиотропную антибиотикотерапию (эритромицином и др.), *нормальный человеческий иммуноглобулин и иммуноглобулин человека коклюшный антитоксический*, полученный из сыворотки доноров, вакцинированных коклюшным анатоксином (их также используют в качестве экстренной профилактики).

Профилактика. Для специфической профилактики коклюша применяют *АКДС-вакцину*, которую вводят детям начиная с 3-месячного возраста. Коклюшный компонент АКДС состоит из *B. pertussis* 1-й фазы, инактивированных мертиолятом или формалином. Применяют также бесклеточные вакцины, содержащие коклюшный анатоксин, филаментозный гемагглютинин, пертактин, а также 2 и 3-агглютиногены фимбрий.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ПАРАКОКЛЮША

Паракоклюш вызывается *Bordetella parapertussis*. Заболевание сходно с коклюшем, но протекает легче. Возбудитель паракоклюша можно отличить от *B. pertussis* по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам. Возбудитель растет на простом агаре, вырабатывает ферменты тирозиназу и уреазу, оксидазоотрицателен. Иммунопрофилактика паракоклюша не разработана.

10.3.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Туберкулез (от лат. *tuberculum* - «буторок») - первично-хроническое заболевание человека и животных, сопровождаемое поражением органов дыхания, лимфатических узлов,

кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, ЦНС.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители туберкулеза относятся к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium* и объединены в комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, который включает *M. tuberculosis* - человеческий вид, *M. bovis* - бычий вид и *M. africanum* - промежуточный вид.

Морфология и тинкториальные свойства. Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным полиморфизмом. Они имеют форму длинных тонких (*M. tuberculosis*) или коротких толстых (*M. bovis*), прямых или слегка изогнутых палочек, неподвижны, спор не образуют, имеют микрокапсулу (поверхностный слой микозидов). Клеточная стенка микобактерий имеет сложное строение. Первичный каркас клеточной стенки, образованный пептидогликаном, как у грамположительных бактерий, дублирует слой арабиногалактана. Наружные слои клеточной стенки представлены липидами.

Факторы патогенности и антигенная структура. Основные патогенные свойства возбудителей туберкулеза обусловлены прямым или иммунологически опосредованным действием липидов и липидсодержащих структур. Липиды включают миколовые кислоты, фосфатиды, воск D, cord-фактор, который является гликолипидом, состоящим из трегалозы и димиколята. Эти компоненты обусловливают устойчивость к кислотам, спиртам и щелочам, препятствуют фагоцитозу, нарушают проницаемость лизосом, вызывают развитие специфических грануллем, разрушают митохондрии клеток, являются адьювантами.

Вирулентные штаммы, обладающие cord-фактором (от англ. *cord* - «жгут, веревка»), при микрокультивировании на стеклах в жидкой среде (метод Прайса) через 48-72 ч склеиваются друг с другом, формируя параллельные тяжи (рис. 10.1). Авирулентные штаммы при аналогичном культивировании растут беспорядочно.

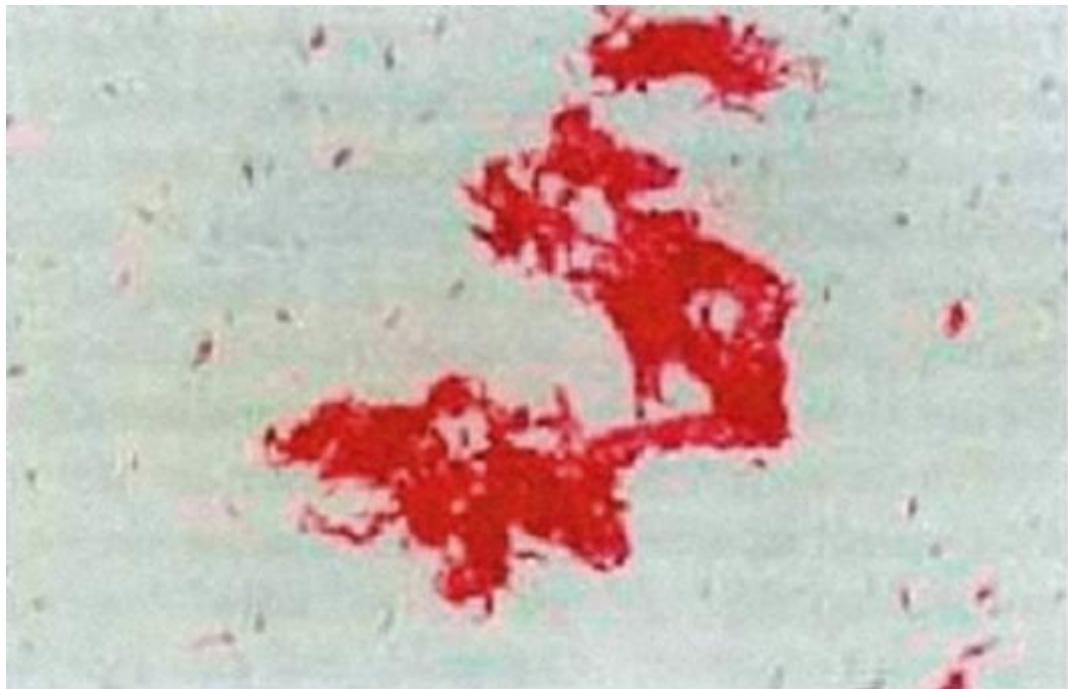


Рис. 10.1. Cord-фактор

Туберкулопротеиды составляют 56% сухой массы клетки. Они являются основными носителями антигенных свойств микобактерий, высокотоксичны, участвуют в развитии ГЗТ.

Резистентность. Благодаря наличию липидов, микобактерии в окружающей среде более устойчивы к действию неблагоприятных факторов. При кипячении они погибают через 5

мин, а при пастеризации - в течение 30 мин. Под воздействием УФ-лучей возбудители погибают через 2-3 мин, поэтому распространение их вне помещения в дневное время происходит редко. Для дезинфекции используют активированные растворы хлорамина и хлорной извести, вызывающие гибель данных микроорганизмов в течение 3-5 ч.

Эпидемиология. Туберкулез распространен повсеместно и является социальной проблемой. Основной источник инфекции - человек, больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий возбудителей в окружающую среду с мокротой. Больные сельскохозяйственные животные и больные нелегочной формой туберкулеза люди, выделяющие возбудителей с мочой и калом, играют второстепенную роль. Основные пути передачи инфекции - воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Реже заражение может происходить пищевым (при употреблении термически необработанных мясо-молочных продуктов) и контактным путями. Внутриутробный путь заражения встречается крайне редко. *M. tuberculosis* вызывает у человека туберкулез в 92% случаев, *M. bovis* - в 5%, *M. africanum* - в 3% случаев.

Микробиологическая диагностика. Проводят с помощью бактериоскопии, бактериологического исследования и постановки биологической пробы. Все методы направлены на обнаружение микобактерий в патологическом материале: мокроте, промывных водах бронхов, плевральной и спинномозговой жидкостях, кусочках тканей из органов и др. Обязательно определяют чувствительность выделенных чистых культур микобактерий к антибиотикам с помощью метода абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена или ПЦР.

Ускоренный метод бактериологической диагностики - метод микрокультур Прайса, а также полностью автоматизированные методы культивирования в жидких средах, основанные на флюорометрическом определении накопившегося в процессе размножения микобактерий CO_2 или уменьшения количества используемого бактериями O_2 . Автоматизированные системы культивирования применяют также для определения чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Туберкулиодиагностика основана на определении повышенной чувствительности организма к туберкулину, который впервые получил Р. Кох. Старый туберкулин - концентрированный фильтрат 6-недельной бульонной культуры. Помимо туберкулопротеинов, он содержит другие компоненты клеток и компоненты среды. Его применяют только в накожной пробе Пирке. Чаще ставят внутрикожную пробу Манту с ППД-Л (*Purified Protein Derivate*) -очищенным белковым дериватом, очищенным туберкулином. У лиц, не имевших контакта с микобактериями, реакция на ППД отсутствует. У людей с первичным инфицированием реакция в виде отека и эритемы проявляется через 48-72 ч.

Экспресс-диагностика туберкулеза основана на применении РИФ, а также комплексного использования бактериоскопического метода и ПЦР. Для массового обследования населения, раннего выявления активных форм туберкулеза можно использовать ИФА, направленный на обнаружение специфических АТ.

Характеристика заболевания

Патогенез. В основе патогенеза туберкулеза лежит способность медленно размножающихся микобактерий к длительному переживанию в долгоживущих макрофагах и подавлению всех стадий фагоцитоза. В зоне проникновения микобактерий или участках, наиболее благоприятных для размножения микроорганизмов, возникает *первичный туберкулезный комплекс*, состоящий из воспалительного очага (в легких - пневмонический очаг под плеврой), пораженных регионарных лимфатических узлов и дорожки измененных лимфатических сосудов между ними. Диссеминация возбудителей может происходить бронхогенно, лимфогенно и гематогенно.

При заживлении очаг воспаления рассасывается, некротические массы уплотняются, а вокруг формируется соединительнотканная капсула (очаг Гона), микобактерии трансформируются в L-формы. Активация этих очагов ведет к вторичному туберкулезу.

В основе специфического воспаления при туберкулезе лежит реакция гиперчувствительности IV типа - образование гранулемы, что препятствует распространению возбудителей по организму. Возникновение гранулемы сопровождается выраженным повреждением тканей вследствие гибели макрофагов и развития некроза. Появление фиброзной ткани ведет к снижению или полной утрате функций пораженного органа.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 3-8 нед до 1 года и более (до 40 лет). В развитии болезни выделяют *первичный, диссеминированный и вторичный туберкулез*, который является результатом эндогенной реактивации старых очагов. Различают три клинические формы заболевания: *первичную туберкулезную интоксикацию* у детей и подростков, *туберкулез органов дыхания, туберкулез других органов и систем*. Основными симптомами легочного туберкулеза являются субфебрильная температура тела, кашель с мокротой, кровохарканье, одышка и др. Симптомов, специфичных только для туберкулеза, нет.

Иммунитет. Противотуберкулезный иммунитет носит нестерильный, инфекционный характер и обусловлен наличием в организме L-форм микобактерий. Развивается ГЗТ. Исход болезни определяется активностью клеточных факторов иммунитета. В ходе заболевания к АГ образуются АТ, свидетельствующие об активности процесса.

Лечение. Применяют противотуберкулезные препараты двух групп. К первой группе относят изониазид, рифампицин и их производные - пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их используют у больных с впервые выявленным туберкулезом (возбудитель при этом чувствителен к действию данных препаратов). К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, канамицин, вомицин (флоримицин♦), циклосерин, фторхинолоны и др. Их называют резервными.

Профилактика. Специфическую профилактику проводят с помощью *живой вакцины - BCG* (БЦЖ), полученной А. Кальметом и К. Гереном путем длительного культивирования *M. bovis* на картофельно-глицериновом агаре с добавлением бычьей желчи (штамм BCG-1). Препарат вводят внутркожно на 2-5-й день после рождения ребенка. Последующие ревакцинации проводят по утвержденному календарю вакцинопрофилактики. Предварительно ставят пробу Манту для выявления туберкулионегативных лиц, подлежащих ревакцинации. У новорожденных со сниженной резистентностью применяют менее реактогенную вакцину *BCG-M*. Помимо туберкулеза, БЦЖ защищает организм человека от возбудителей лепры и микобактериоза, вызванного *M. ulcerans*.

10.3.4. ВОЗБУДИТЕЛИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Менингококковая инфекция - острое инфекционное антропонозное заболевание, характеризуемое лихорадкой, симптомами интоксикации, поражением слизистой оболочки носоглотки, развитием менингококкемии и гнойным воспалением оболочек головного мозга.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители менингококковой инфекции относятся к семейству *Neisseriaceae*, роду *Neisseria*, виду *Neisseria meningitidis*.

Морфология. Менингококки - мелкие (0,6-0,8 мкм) грамотрицательные диплококки, расположенные в препаратах из патологического материала в виде пары кофейных зерен. Неподвижны, спор не образуют, имеют пили и полисахаридную капсулу.

Культивирование и биохимические свойства. Менингококки - строгие аэробы, капнофилы. Растут на средах с добавлением белка (сыворотки, крови). На плотной среде образуют нежные бесцветные круглые мелкие колонии. На кровяном агаре не образуют гемолиза. Растут при температуре 37 °C, 5% CO₂ стимулирует их рост. Биохимическая активность низкая, протеолитическими свойствами не обладают, оксидазо- и каталазоположительны. Ферментируют глюкозу и мальтозу.

Антигенная структура. Менингококки обладают сложной антигенной структурой. По капсулным полисахаридным АГ делятся на 13 серогрупп. Наиболее важные серогруппы, связанные с заболеванием у человека, - A, B, C, D и X, Y, Z, W-135, 29F. По белковым АГ клеточной стенки внутри серогрупп подразделяются на 20 сероваров (1, 2, 3 и т. д.) Определение серогруппы и серовара имеет значение для контроля за ходом эпидемического процесса. Ведущее значение в эпидемическом подъеме заболеваемости принадлежит менингококкам *серогруппы A*.

Факторы патогенности. Основные факторы патогенности менингококков - капсула, эндотоксин, пили, белки наружной мембраны, ферменты агрессии. Капсула нейтрализует фагоцитарную активность клеток, способствуя внутриклеточной персистенции. Фимбрии (пили) обеспечивают адгезию менингококков к клеткам эпителия носоглотки. Белки наружной мембраны, участвующие в прикреплении менингококка к клеткам хозяина, способствуют проникновению менингококка внутрь клетки и участвуют в обменных процессах между паразитом и клеткой хозяина. Колонизации менингококка на слизистой оболочке способствуют IgA-протеаза и инактивация лизоцима. Эндотоксин менингококков представляет собой *липоолигосахаридный (ЛОС) комплекс*. По своим токсическим свойствам он превосходит эндотоксины энтеробактерий. Обладает пирогенными свойствами, участвует в развитии токсического шока и диффузной внутрисосудистой коагуляции. Менингококки обладают ферментами инвазии: NA, гиалуронидазой и фибринолизином.

Резистентность. Менингококк малоустойчив во внешней среде, чувствителен к высушиванию и охлаждению. Под действием дезинфектантов (0,01% хлорамина, 1% раствора фенола) менингококки погибают через 2-3 мин, в течение нескольких мин погибают при повышении температуры более 50 °C и понижении менее 22 °C. Высокая влажность способствует сохранению менингококков в окружающей среде. При доставке материала в лабораторию необходимо исключить его охлаждение.

Эпидемиология. Менингит - антропонозное заболевание. Резервуар и источник инфекции - человек, больной назофарингитом и генерализованными формами заболевания, а также бактерионосители. Механизм заражения - аэробный, путь передачи - воздушно-капельный, входные ворота - слизистые оболочки носоглотки. В связи с тем что менингококк неустойчив в окружающей среде, большое значение имеют длительность и близость контакта с источником инфекции, особенно опасны такие контакты в теплом замкнутом помещении с высокой влажностью, которая способствует выживанию возбудителя.

Микробиологическая диагностика. Ведущий метод - бактериологический. Материалы для исследования - спинномозговая жидкость, кровь, слизь с задней стенки глотки, сыворотка крови. Выбор исследуемого материала обусловлен формой инфекции. Поскольку менингококки очень неустойчивы вне организма человека, материал транспортируют в лабораторию в утепленных контейнерах при температуре 35-37 °C. Вспомогательное значение имеет серологическое исследование, которое направлено на определение в спинномозговой жидкости и моче группоспецифических АГ методами ИФА и реакцией коагглютинации, а также обнаружение в парных сыворотках специфических АТ.

Характеристика заболевания

Патогенез. Восприимчивость к менингококкам высокая. Менингококковая инфекция протекает в двух формах: локализованной и генерализованной. При локализованной

форме менингококки проникают в клетки слизистой оболочки носоглотки, вызывая либо бактерионосительство, либо воспалительный процесс в виде назофарингита. Если менингококк проникает в кровь, развиваются *генерализованные формы* инфекции: менингококкемия (сепсис), эпидемический цереброспинальный гнойный менингит, менингоэнцефалит, эндокардит, артрит, полиартрит, иридоциклит, пневмония.

Клиническая картина. Заболевание генерализованными формами начинается остро после короткого инкубационного периода (от 2 до 10 дней) и характеризуется лихорадкой, сильной головной болью, звездчатой геморрагической сыпью на коже, а также глубокими поражениями ЦНС, интоксикацией. Заболевание характеризуется высокой летальностью, погибает 30% заболевших.

Иммунитет. После генерализованных форм инфекции формируется напряженный, антибактериальный гуморальный группоспецифический иммунитет.

Лечение. В качестве этиотропной терапии используют антибиотики (пенициллины, левомицетин, рифампицин).

Профилактика. В целях специфической профилактики по эпидпоказаниям применяют *полисахаридные вакцины против менингококков групп А и С*. Для экстренной профилактики контактным детям дошкольного возраста вводят *противоменингококковый иммуноглобулин*.

10.3.5. ВОЗБУДИТЕЛЬ СКАРЛАТИНЫ

Скарлатина - антропонозное заболевание, характеризуемое острым началом, лихорадкой, интоксикацией, тонзиллитом и мелкоточечной сыпью.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель - гемолитический стрептококк, относящийся к роду *Streptococcus*, виду *S. pyogenes* группы А, продуцирующий эритрогенный токсин.

Морфология. Стрептококки - грамположительные мелкие (1-2 мкм в диаметре), сферической формы бактерии, в препарате расположены попарно или цепочками. Имеют капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты, неподвижны, спор не образуют.

Культивирование и биохимические свойства. Стрептококки - факультативные анаэробы. Не растут на простых питательных средах. Их культивируют при температуре 37 °С на питательных средах с добавлением глюкозы, сыворотки или крови животных. На кровяном агаре образуют мелкие серовато-белые, матовые или блестящие полупрозрачные колонии, окруженные прозрачной зоной (β-гемолиза). При культивировании на жидких средах стрептококки образуют придонный или пристеночный мелкозернистый или хлопьевидный осадок.

Антигенная структура. Антигенная структура сложная. Эритрогенный токсин обладает антигенной активностью, на который вырабатываются нейтрализующие АТ. Групповым АГ является полисахаридный АГ, локализованный в клеточной стенке, по которому в реакции преципитации все стрептококки разделены на серогруппы (А, В, С и т. д.). М-белок - протективный антиген, однако он обладает слабой иммуногенностью, поэтому АТ к нему образуются с опозданием. Внутри серогрупп стрептококки разделяются по белковым антигенам М, Р и Т на серовары. Капсула из гиалуроновой кислоты является АГ мимикрии. АГ, на которые вырабатываются АТ, являются также ферменты гиалуронидаза и стрептолизин О.

Факторы патогенности. В отличие от *S. pyogenes* группы А, являющихся возбудителями других стрептококковых инфекций (см. подраздел 10.5.2), возбудитель скарлатины вырабатывает эритрогенный (пирогенный) экзотоксин, синтез которого обусловлен

конвертирующим бактериофагом. Результат действия эритрогенного токсина - появление сыпи при скарлатине. Возбудитель скарлатины, как и другие *S. pyogenes* группы А, имеет М-белок, обладающий антифагоцитратными свойствами и ферментами инвазии - гиалуронидазой, фибринолизином (стрептокиназой), ДНКазой, гемолизином, стрептолизинами О и S.

Резистентность. Стрептококки устойчивы к действию физических и химических факторов в окружающей среде. Они погибают при пастеризации (56 °C, 30 мин). Стрептококки чувствительны к дезинфектантам в обычных концентрациях, а также ко многим антибиотикам (пенициллину, эритромицину и др.), кроме аминогликозидов и большинства фторхинолонов.

Эпидемиология. Скарлатина (от ит. *scarlatto* - «багровый, красный») - контагиозная стрептококковая инфекция. Важным свойством скарлатинозных штаммов является эпидемичность, т.е. способность вызывать групповые заболевания, особенно в детских коллективах.

Микробиологическая диагностика. Клинический диагноз лабораторно подтверждают с помощью бактериологического и серологического исследований. Материал для исследования - мазок из зева, который засевают на кровяной агар.

Серологическая диагностика основана на определении АТ в ИФА к группоспецифическому АГ β-гемолитических стрептококков группы А, а также к стрептолизину О, гиалуронидазе, ДНКазе и другим АГ. Высокие титры АТ свидетельствуют об активности инфекционного процесса.

Экспресс-диагностика основана на обнаружении на тампонах из зева, а также в мазках из кожи группоспецифических АГ в реакциях латекс-агглютинации, коагглютинации, ИФА и РИФ.

Характеристика заболевания

Патогенез. Возбудитель проникает в организм человека через слизистую оболочку зева и носоглотки, где развиваются скарлатинозная ангина и подчелюстной лимфаденит. Поступление в ток крови эритрогенного токсина вызывает инфекционно-токсический синдром, при котором происходит генерализованное расширение мелких сосудов во всех органах, в том числе в кожных покровах и слизистых оболочках. Компоненты клеточной стенки (М-белок, группоспецифический полисахарид А, пептидогликан), а также внеклеточные продукты ведут к развитию иммунопатологических процессов, что может быть причиной осложнений иммунопатологического характера (ревматизма, гломерулонефрита, артрита и др.). Проникновение бактерий со слизистой оболочки в лимфатические сосуды и лимфатические узлы, а также в ток крови (бактериемия) ведут к формированию гнойно-некротических осложнений (лимфадениту, отиту, сепсису, менингиту и т. д.).

Клиническая картина. Поступление в ток крови эритрогенного токсина вызывает инфекционно-токсический синдром, при котором происходит генерализованное расширение мелких сосудов во всех органах, в том числе в кожных покровах и слизистых оболочках, что ведет к образованию характерной сыпи. Выработка антитоксических АТ приводит к ослаблению симптомов интоксикации и исчезновению сыпи. В ходе выздоровления после угасания сыпи возникает крупнопластинчатое шелушение кожи на ладонях и подошвах.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается стойкий антитоксический иммунитет. Антибактериальный иммунитет, формирующийся к поверхностным структурам микроорганизма, серовароспецифичен.

Лечение. Применяют антибиотики (β-лактамы), макролиды и др., а также полоскания горла растворами нитрофурала (фурацилина♦) и томицида*.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Получить анатоксин из скарлатинозного токсина невозможно, так как антигенная и токсофорная группы у него не обособлены.

10.3.6. ВОЗБУДИТЕЛИ РЕСПИРАТОРНЫХ ХЛАМИДИОЗОВ

В зависимости от вида возбудителя и входных ворот (дыхательные пути, мочеполовая система) выделяют респираторные и урогенитальные хламидиозы.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Хламидии относятся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*. В настоящее время в это семейство входят два рода, которые различаются по антигенней структуре, внутриклеточным включениям и чувствительности к сульфонамидам:

- *Chlamydophila*:

- *Chlamydophila pneumoniae*;
- *Chlamydophila psittaci*;

- *Chlamydia*:

- *Chlamydia trachomatis*.

Все виды хламидий обладают общими морфологическими особенностями, общим групповым АГ, разобщенным циклом размножения. *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* отнесены к безусловно патогенным для человека микроорганизмам и являются возбудителями антропогенных хламидиозов.

Морфология и жизненный цикл. Хламидии - мелкие грамотрицательные кокковидные облигатные паразитические бактерии. Название «хламидия» (от греч. *chlamys* - «мантия») отражает наличие оболочки вокруг бактериальных частиц.

Форма клетки шаровидная или овощная. Хламидии не образуют спор, не имеют капсул и жгутиков, неподвижны. Основным методом выявления хламидий является окраска по Романовскому-Гимзе. Цвет окраски зависит от стадии жизненного цикла: элементарные тельца окрашиваются в пурпурный цвет на фоне голубой цитоплазмы клетки, ретикулярные тельца окрашиваются в голубой цвет.

Уникальный (двуфазный) цикл развития хламидий характеризуется чередованием двух различных форм существования - *инфекционной* (элементарные тельца) и *вегетативной* (ретикулярные, или инициальные, тельца). Элементарные тельца имеют овальную форму, обладают инфекционными свойствами, способны проникать в чувствительную клетку, где и происходит цикл развития. Ретикулярные тельца не обладают инфекционными свойствами и, подвергаясь делению, обеспечивают репродукцию хламидий. Они имеют плотную наружную мембрану, что делает их устойчивыми во внеклеточной среде.

На первом этапе инфекционного процесса происходят адсорбция элементарных телец чувствительной клетки хозяина и внедрение в клетку. Далее происходит реорганизация инфекционных элементарных телец во внутриклеточные формы - ретикулярные тельца, которые многократно делятся. Затем происходит процесс созревания и трансформации ретикулярных телец путем деления в элементарных тельцах. Разрушая инфицированную клетку, элементарные тельца выходят из нее. Находящиеся внеклеточно элементарные тельца через 48-72 ч проникают в новые клетки хозяина, и начинается новый цикл развития.

Культивирование. Хламидии - облигатные внутриклеточные энергетические паразиты, на искусственных питательных средах не размножаются, их можно культивировать только в живых клетках.

Хламидии культивируют в культуре клеток в желточных мешках куриных эмбрионов, в организмах чувствительных животных при температуре 35 °С.

Антигенная структура. Хламидии имеют групповой родоспецифический липополисахаридный, а также видоспецифические и белковый АГ.

Факторы патогенности. К ним относятся белки наружной мембраны, белок теплового шока, эндотоксины (ЛПС) и экзотоксины.

Резистентность. Возбудители хламидиозов неустойчивы во внешней среде, весьма чувствительны к действию высокой температуры и быстро погибают при высушивании. Инактивация их наступает при температуре 50 °С через 30 мин, при 90 °С - через 1 мин. Низкая температура (-20 °С) способствует длительному сохранению инфекционных свойств возбудителя. Хламидии быстро погибают под воздействием УФ-облучения, этилового эфира и 70% этанола, 2% лизола (за 10 мин), 2% хлорамина.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Респираторный хламидиоз - инфекционная болезнь, характеризуемая развитием пневмонии, бронхита и общей интоксикации. Возбудитель - *C. pneumoniae*.

Характеристика возбудителя

Эпидемиология. Человек - единственный источник инфекции. Механизм заражения - воздушно-капельный. Возможно бессимптомное носительство.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - серологический. АТ в сыворотке крови можно обнаружить только спустя 3 нед от начала заболевания с помощью ИФА и РИФ. При первичной инфекции определяются IgM, при реинфицировании - IgG. Применяется ПЦР. Возможно микроскопическое исследование мазков из мокроты, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Бактериологическое исследование не проводят.

Характеристика заболевания

Патогенез. *C. pneumoniae* обладают выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей. Внедряясь в легочную ткань и размножаясь там, хламидии вызывают гибель клеток и тяжелое воспаление легких.

Клиническая картина. Хламидии могут вызывать фарингиты, ларингиты, бронхиты, а также тонзиллиты, синуситы, отиты. Инкубационный период составляет 7-10 дней. Наблюдаются бессимптомные формы респираторного хламидиоза. Возможно реинфицирование.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитет не формируется.

Лечение. Лечение проводят антибиотиками групп макролидов, фторхинолонов, тетрациклических.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

ОРНИТОЗ

Орнитоз - инфекционная болезнь, характеризуемая первичным поражением респираторных органов, а также нервной системы, паренхиматозных органов с явлениями общей интоксикации, развивающейся в результате инфицирования человека *Chlamydophila psittac* при профессиональном, реже - при бытовом контакте с животными, птицами (от греч. *psittakos* - «попугай», лат. *ornis* - «птица»).

Характеристика возбудителя

Эпидемиология. Источники инфекции - дикие, домашние и декоративные птицы - инфицированные или бессимптомные носители. Возможно заражение и от эктопаразитов

птиц и грызунов. От человека к человеку заболевание передается очень редко. Механизм заражения - респираторный, пути заражения - воздушно-пылевой и воздушно-капельный при вдыхании пыли, зараженной выделениями больных птиц.

Восприимчивость людей к орнитозу высокая. Заболевание носит профессиональный характер - чаще болеют люди, работающие на птицефермах и т. д., а также владельцы декоративных птиц.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - серологический, определяют IgM с помощью РИФ и ИФА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Входные ворота для возбудителя орнитоза - слизистые оболочки дыхательных путей. Возбудитель размножается в эпителии бронхиального дерева, в альвеолярном эпителии, а также в макрофагах. Развивается воспаление, происходит разрушение клеток, возникают бактериемия, токсикемия, аллергизация макроорганизма.

Клиническая картина. Поражаются паренхиматозные органы. Возможны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, развитие генерализованной формы хламидийной инфекции.

Иммунитет. Иммунитет имеет нестерильный характер, преимущественно клеточный. Возможны повторные заболевания. Длительно

может сохраняться гиперчувствительность к АГ возбудителя, которые выявляются при постановке внутрикожных проб.

Лечение. Применяют антибиотики тетрациклического ряда и макролиды.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Предупреждение заражения людей основывается на ветеринарно-санитарных и медико-санитарных мероприятиях (своевременном выявлении источников инфекции, дезинфекции помещений, автоматизации производства и т. д.).

10.3.7. МИКОПЛАЗМЫ - ВОЗБУДИТЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Микоплазмы - самые мелкие свободноживущие бактерии, размером 0,15-1,0 мкм, не имеющие клеточной стенки и окруженные только ЦПМ, содержащей стеролы. Микоплазмы способны проходить через мембранные бактериальные фильтры. Болезни, вызываемые микоплазмами, называются микоплазмозами.

Характеристика возбудителей

Таксономия. В настоящее время микоплазмы относятся к типу *Firmicutes*, классу *Mollicutes*. В патологии человека основная роль принадлежит четырем видам: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*.

Морфология и тинкториальные свойства. Вследствие отсутствия ригидной клеточной стенки микоплазмы высокоплеоморфны. Имеют нитевидную, колбовидную и кокковидную формы. Устойчивы к препаратам, подавляющим синтез клеточной стенки (пенициллином, цефалоспоринам и др.). По Граму окрашиваются отрицательно. Спор не образуют, предполагается наличие микрокапсулы или капсулоподобной оболочки.

Культивирование. Микоплазмы - факультативные анаэробы. Очень требовательны к питательным средам, растут на сложных специальных средах при температуре 37 °С. В среду добавляют холестерин, а при выделении уреаплазм - мочевину. Растут медленно, в течение 49-96 ч. На плотных средах образуют мелкие круглые колонии, напоминающие яичницу-глазунью. На жидких средах помутнения не вызывают. Возможно культивирование на

клеточных культурах и куриных эмбрионах. В клеточных культурах растут на поверхности клеток.

Биохимические свойства. Биохимическая активность у микоплазм низкая, некоторые виды способны ферментировать углеводы с образованием кислоты. Большинство микоплазм в качестве источника энергии используют глюкозу. Уреаплазмы требуют присутствия в среде мочевины, обладают уреазой. Некоторые микоплазмы вырабатывают перекись водорода и гемолизины.

Антигенная структура. Микоплазмы обладают видоспецифическими АГ гликолипидной и белковой природы.

Факторы патогенности изучены недостаточно. Микоплазмы обладают белками-адгезинами, обеспечивающими их прикрепление к гликолипидным рецепторам, расположенным на мембране клетки хозяина. Образование перекиси водорода и перекисных радикалов повреждает мембранные клетки хозяина, вызывая более тесное слияние мембран при прикреплении микоплазм. При этом происходит подавление защитной функции мерцательного эпителия.

Резистентность. Устойчивость микоплазм во внешней среде относительно невысокая: они чувствительны к нагреванию, а также к воздействию антисептиков и дезинфицирующих в обычных концентрациях.

Эпидемиология и экология. Микоплазмы широко распространены в природе, могут находиться в почве, стоячей воде, паразитировать в организме животных и растений. У человека микоплазмы входят в состав микрофлоры ротовой полости и мочеполовой системы. В ротовой полости обитают *M. salivarium* и *M. orale*. *M. hominis* - обитатель мочеполовой системы. *U. urealyticum* обнаруживают у 5-20% сексуально активных мужчин и 40-80% сексуально активных женщин.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - серологический. Для исследования берут парные сыворотки, в которых с помощью РСК и ИФА определяют 4-кратное увеличение титра АТ. При бактериологическом методе материалом для исследования являются мазки из носоглотки, мокроты, лаважная жидкость, сыворотка, которые засевают в жидкие среды с последующим субкультивированием на плотных средах, на которых через 2-3 сут изучают выросшие колонии. Для обнаружения антигенов *M. pneumoniae* используют РИФ. Диагноз может быть подтвержден с помощью молекулярно-генетических методов: ПЦР, ДНК-гибридизации.

Характеристика заболевания

Патогенез. Микоплазмы являются мембранными паразитами: прикрепляясь к клетке хозяина, они могут длительное время размножаться и персистировать в макроорганизме, изменяя метаболизм инфицированных клеток, оказывая на них цитотоксическое и цитолитическое действие.

Клиническая картина. Клиническая картина разнообразна и зависит от возбудителя и вызываемого им заболевания. Клинические проявления связаны с дыхательными путями (*M. pneumoniae* - основной возбудитель респираторного микоплазмоза), органами мочеполовой системы (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*). *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают инфекцию у новорожденных, особенно недоношенных детей.

M. pneumoniae является возбудителем антропонозной инфекции дыхательных путей. Заболевание передается от человека к человеку воздушно-капельным путем. Возбудитель поражает клетки реснитчатого эпителия. Респираторный микоплазмоз может протекать по типу инфекции верхних дыхательных путей (фарингита, трахеобронхита) или по типу пневмонии. Адгезия микоплазм к эпителиальным клеткам приводит к инвагинации клеточных мембран и делает находящиеся в них микоплазмы недоступными воздействию

АТ, комплемента и других защитных факторов. Инкубационный период составляет 1-3 нед. Лихорадочный период продолжается до 4 нед. Особенностью заболевания являются относительно слабая контагиозность и высокая частота бессимптомных и легких форм инфекции. Возможно гематогенное распространение в суставы, костный мозг, мозговые оболочки, а также развитие иммунопатологических процессов.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется непродолжительный иммунитет.

Лечение. Препаратами выбора в лечении микоплазменной инфекции являются макролиды, тетрациклины или фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики, общие для всех инфекций дыхательных путей.

10.4. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С КРОВЯНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

10.4.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ ЧУМЫ

Чума - острая природно-очаговая инфекция, относимая к группе карантинных (конвенционных) инфекций, характеризуемая тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью.

Характеристика возбудителя

Морфология. Возбудитель чумы - *Y. pestis* - неподвижная палочка размером 1,5 x 0,7 мкм, оvoidной формы, напоминающей английскую булавку, с биполярным окрашиванием анилиновыми красителями. Имеет нежную капсулу, спор не образует.

Культивирование. *Y. pestis* - факультативный анаэроб, растет на простых питательных средах. Оптимальная температура роста - 28 °C. Через 18-20 ч инкубации вирулентные бактерии образуют колонии в R-форме, имеющие форму кружевных платочеков со светлым центром и фестончатыми краями. Бактерии с пониженной вирулентностью образуют колонии в S-форме. На жидких средах бактерии растут в виде пленки, от которых спускаются нити, напоминающие пещерные сталактиты; на дне образуется хлопьевидный осадок.

Биохимическая активность. Биохимическая активность выражена. От других иерсиний отличается неспособностью расщеплять рамнозу, сахарозу и мочевину.

Антигенная структура. *Y. pestis* обладает комплексом АГ, многие из которых относятся к факторам патогенности. Имеет термостабильный О-антиген и термолабильный капсульный антиген, а также АГ, общие с таковым эритроцитов 0-группы крови человека.

Факторы патогенности. *Y. pestis* обладает многочисленными факторами патогенности, определяющими антифагоцитарные и инвазивные свойства микроорганизма. Антифагоцитарная активность обеспечивается F1-антигеном, белками, обеспечивающими размножение возбудителя в фагоците, а также ферментами внеклеточной Ац и супероксиддисмутазой. Инвазивные свойства возбудителя связаны с ферментами фибринолизином и плазмокоагулазой. Возбудитель продуцирует также мышный токсин, который не играет роли в патогенезе чумы у людей, но необходим в процессе колонизации кишечника блохи.

Резистентность. *Y. pestis* - психрофил, при понижении температуры увеличиваются сроки выживания бактерий. При температуре -22 °C бактерии сохраняют жизнеспособность 4 мес, в замороженных трупах и блохах - 1 год. При нагревании до 50 °C гибнут в течение 10 мин, при температуре 100 °C - в течение 1 мин. Чувствительны к сулеме в концентрации 0,1%, к 3-5% растворам лизола и фенола, УФ-облучению.

Эпидемиология. Чума относится к природно-очаговым инфекциям. Природные очаги чумы существуют на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды. В России такими очагами являются регионы Закавказья и Поволжья. Основные носители возбудителя чумы - грызуны (сурки, песчанки, тарбаганы, около 300 видов животных), которые сосредоточены в природных очагах. У грызунов, впадающих зимой в спячку, чума протекает в хронической латентной форме. Эти животные являются источником инфекции в межэпидемический период. Вторичные очаги, связанные с деятельностью человека, обнаруживаются в географических зонах между 35° северной и 35° южной широты. В них источниками и хранителями возбудителя являются домовые виды крыс и мышей, от которых заражаются некоторые виды домашних животных, в частности верблюды и, возможно, кошки. Специфическими переносчиками в обоих типах очагов служат блохи вида *Xenopsylla cheopsis*. Человек может заражаться:

- *трансмиссивно* - в очаге через укусы инфицированных блох вида *Xenopsylla cheopsis*;
- *контактным путем* - при контакте с инфицированными животными, разделке шкур и мяса зараженных животных;
- *алиментарным путем* (редко) - при употреблении в пищу продуктов, обсемененных чумным микроорганизмом;
- *аэрогенно* - от больного легочной формой человека. Восприимчивость людей к чуме очень высокая. Эпидемии чумы обычно следуют за эпизоотиями.

Микробиологическая диагностика. Проводят в специальных лабораториях, работающих в соответствии с инструкциями о режиме работы противочумных учреждений. Для диагностики используют бактериологический, биологический, бактериоскопический и серологические методы исследования. Материалы для исследования: пунктаты бубона, мокрота, отделяемое кожных язв, рвотные массы, кровь, трупный материал. Материал засевают на жидкие и плотные питательные среды, которые инкубируют при температуре 28 °С в течение 12-20 ч. Биопробу ставят на морских свинках путем втирания исследуемого материала в скарифицированную кожу брюшной стенки животного. В качестве экспресс-диагностики используют РИФ, ПЦР, фагодиагностику. Серологическое исследование проводят постановкой ИФА, РНГА для определения АТ к F1-антителу с применением парных сывороток.

Характеристика заболевания

Патогенез. От места внедрения возбудитель с током лимфы заносится в регионарные лимфатические узлы, где в результате незавершенности фагоцитоза развивается воспаление с образованием увеличенного в размерах, очень болезненного образования - бубона, из которого возбудитель попадает в кровеносное русло и разносится по организму, поражая другие лимфатические узлы, различные органы и ткани, где формируются гнойные очаги.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-7 дней. Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой, ознобом, сильной головной болью, тошнотой и рвотой. Клинические проявления зависят от способа заражения. Различают бубонную, септическую и легочную формы. Редко встречаются кожная и кишечная формы заболевания.

Бубонная форма возникает при укусе блох и прямом контакте с зараженным животным. **Септическая форма** заболевания может развиться непосредственно после укуса блохи или прямого контакта с инфицированным материалом. Наиболее тяжелой является легочная форма заболевания, которая может возникнуть как в результате гематогенного заноса в легкие возбудителя из бубона, так и при аэрогенном заражении от больного легочной формой чумы или в результате использования возбудителя в качестве агента биотерроризма.

При легочной форме развивается пневмония, сопровождаемая содержащим большое количество возбудителей кровавым кашлем и развитием легочной недостаточности. При прогрессировании заболевания у больного отмечается помрачение сознания, он может впасть в кому. При нелеченой бубонной форме летальность составляет около 60%, нелеченая легочная форма характеризуется высокой (до 95-100%) степенью летальности.

Иммунитет. Протективная активность обеспечивается главным образом клеточным иммунным ответом, реализуемым через иммунные макрофаги. Иммунитет ограничен по длительности и напряженности. Описаны случаи повторных заболеваний.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию.

Профилактика. Специфическую профилактику осуществляют живой вакциной из штамма *EV*. Поствакцинальный иммунитет непродолжительный, около 6 мес. Неспецифическая профилактика включает надзор за эпизоотиями среди грызунов в природных очагах, борьбу с синантропными грызунами и блохами в городах, предупреждение завоза чумы на территорию страны, которое осуществляется согласно Международным санитарным правилам. Всю работу с зараженным *Y. pestis* материалом и в госпиталях для больных чумой проводят в защитных противочумных костюмах с соблюдением строгого порядка их надевания и снятия. В случае появления больного чумой проводят карантинные мероприятия.

10.4.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ ТУЛЯРЕМИИ

Туляремия - зоонозная природно-очаговая болезнь человека и животных, характеризуемая лихорадкой, интоксикацией, поражением лимфатических узлов и внутренних органов в зависимости от способа попадания возбудителя в организм.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель туляремии относится к виду *Francisella tularensis*, который подразделяется на четыре подвида, различающиеся по вирулентности, биохимической активности, антигенной структуре и географическому распространению. В патологии человека основная роль принадлежит подвидам *tularensis* и *holarctica*. Наиболее вирулентный для кроликов и человека - подвид *tularensis*. При заражении он вызывает летальный исход у кроликов и тяжелое течение заболевания у человека. Этот подвид распространен в Северной Америке. Подвид *holarctica* не смертелен для кроликов, у человека вызывает заболевание средней тяжести, распространен в Европе и Азии.

Морфология. Возбудители туляремии - мелкие грамотрицательные палочки размером 0,2-0,5 × 0,7-1,0 мкм, обладающие биполярностью. Неподвижны, спор не образуют, продуцируют капсулу и пили.

Культивирование. Возбудитель туляремии - аэроб, культивируется на сложных питательных средах, содержащих цистеин, желток или гемин, при температуре 35-37 °C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2-5 сут, образует мелкие колонии молочно-белого цвета. Хорошо культивируется в желочном мешке куриного эмбриона.

Биохимические свойства. Все подвиды обладают слабой сахаролитической активностью, протеолитические свойства не выявлены. Наиболее активен подвид *tularensis*, расщепляющий глицерин.

Антигенная структура. Антигенная структура содержит соматический О-антител и поверхностный полисахаридный АГ.

Факторы патогенности. *Francisella tularensis* - факультативный внутриклеточный паразит, способный избегать переваривания в фагоцитах и размножаться в нем, что составляет основу патогенеза заболевания. Антифагоцитарная активность связана с

наличием ЛПС и поверхностной капсулы, предотвращающих лизис возбудителя фагоцитом. ЛПС франциселл обладает пониженной токсичностью, особенно у подвида *holarctica*.

Резистентность. Возбудитель туляремии обладает высокой устойчивостью в окружающей среде (до 8-10 мес), особенно при низких температурах и высокой влажности. Малоустойчив к высоким температурам. При температуре 60 °С гибнет через 10 мин, при 100 °С возбудитель погибает мгновенно. Чувствителен к солнечному свету, УФ-облучению, дезинфицирующим веществам.

Эпидемиология. Туляремия - зоонозная природно-очаговая инфекция, распространенная на многих континентах. Носители инфекции - грызуны, водяные крысы, зайцы. Передача возбудителя среди животных осуществляется клещами, комарами, редко блохами. Человеку возбудитель передается непосредственно через поврежденную кожу и слизистые оболочки при контакте с инфицированными животными; трансмиссивно - через укусы инфицированных клещей, комаров, слепней; через зараженную воду и пищу; респираторно - при аспирации пыли или капель, загрязненных испражнениями грызунов. *От человека к человеку возбудитель туляремии не передается.*

Микробиологическая диагностика. Основной метод исследования - серологический. Используют РА, РНГА, РИФ, ИФА. Проводят кожно-аллергическую пробу с тулярином. Выделить возбудителя непосредственно из материала от больного не удается. Для выделения и идентификации возбудителя материалом от больного (кровью, пунктатом из бубона, отделяемым конъюнктивы, соскобом из язвы и др.) заражают морских свинок или мышей. Чистую культуру выделяют из органов погибших или забитых животных. Исследования проводят только в режимных лабораториях.

Характеристика заболевания

Патогенез. На месте внедрения возбудителя возникает первичный воспалительный очаг, из которого возбудитель распространяется по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где вызывает воспаление и образование бубона.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-7 дней. Заболевание начинается остро: внезапно повышается до 38-40 °С температура тела, появляются резкая головная боль, озноб; другие симптомы зависят от пути передачи и формы инфекции. Различают бубонную, глазобубонную, ангинозно-бубонную и септическую формы заболевания. При отсутствии антибиотикотерапии смертность достигает 60%.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный иммунитет, ведущая роль в котором принадлежит клеточноопосредованному иммунному ответу. Развивается ГЗТ.

Лечение. Используют этиотропную антибиотикотерапию (аминогликозидами, макролидами, фторхинолонами).

Профилактика. Неспецифическая профилактика направлена на борьбу с грызунами. Для специфической профилактики по эпидемическим показаниям используют живую вакцину, полученную Б. Я. Эльбертом и Н. А. Гайским из штамма № 15 *F. tularensis* подвида *holarctica*.

10.4.4. ВОЗБУДИТЕЛИ БОРРЕЛИОЗОВ

Боррелиозы - группа болезней, вызываемых спирохетами рода *Borrelia*, передаваемых человеку через укусы членистоногих.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Род *Borrelia* включает более 30 видов спирохет. Патогенные виды рода *Borrelia* вызывают как антропонозные (возвратный тиф), так и зоонозные

(эндемический возвратный тиф, болезнь Лайма) инфекционные заболевания с трансмиссивным путем передачи возбудителей через клещей и вшей.

Морфология. Боррелии являются тонкими спирохетами размером 0,3-0,6 x 20 мкм с 3-10 крупными завитками. Двигательный аппарат состоит из 15-20 фибрилл.

Культивирование. Боррелии хорошо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в сине-фиолетовый цвет. Могут культивироваться на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцит, тканевые экстракты, при температуре 28-35 °С в атмосфере 5-10% CO₂, а также на куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок.

Резистентность. Боррелии чувствительны к высыханию и нагреванию, при действии температуры 45-48 °С гибнут в течение 30 мин. Устойчивы к низким температурам и замораживанию.

ВОЗБУДИТЕЛИ ВОЗВРАТНЫХ ТИФОВ

Возвратные тифы - группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризуемых острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратные тифы.

Эпидемический возвратный тиф - антропонозная инфекция, возбудитель - *B. recurrenti*. Единственный источник возбудителя - лихорадящий больной, в периферической крови которого находятся боррелии. Переносчики возбудителя - вши (лобковые, платяные, головные), реже клопы, которые становятся заразными на 6-28-й день после инфицирующего кровососания. Человек заражается при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу при расчесывании места укуса. Заболевание встречается во время социальных бедствий и войн. На территории РФ в настоящее время не регистрируется.

Эндемический (клещевой) возвратный тиф - зоонозное природноочаговое заболевание. Возбудители представлены более 20 видами боррелий, циркулирующими в различных природных очагах тропиков и субтропиков различных стран. Так, *B. duttonii* характерна для Африки, *B. persica* - для Азии, *B. caucasica* - для Кавказа, Закавказья, Украины. Резервуары в природе - грызуны, ряд других животных, а также аргасовые клещи, у которых возбудитель передается трансовариально. Человек заражается через укусы клещей рода *Ornithodoros*.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопические методы: исследование крови больного на высоте приступа лихорадки путем окрашивания толстой капли крови по Романовскому-Гимзе или темнопольную микроскопию висячей капли крови. Биопробу ставят для дифференциации *B. recurrentis* от возбудителей эндемического возвратного тифа: морские свинки легко заражаются возбудителями клещевого возвратного тифа, а белые мыши и крысы - *B. recurrentis*. В качестве вспомогательного используют серологический метод с постановкой ИФА и непрямой РИФ.

Характеристика заболевания

Патогенез. Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Попавшие в организм боррелии внедряются и захватываются клетками лимфоцитарно-макрофагальной системы, размножаются в них и попадают в большом количестве в кровь. Каждая такая атака заканчивается подъемом титра АТ. Взаимодействуя с ними, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами, вызывая закупорку капилляров, вследствие чего происходит нарушение кровообращения в органах. Под влиянием АТ большая часть боррелий погибает. Однако в течение инфекции АГ боррелий подвергаются изменениям, а с учетом того что АТ выработаны к одному типу АГ, новые антигенные варианты боррелий появляются снова, вызывая рецидив заболевания. Это повторяется от 3 до 20 раз.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 3 до 14 дней. Отмечается лихорадка до 39-40 °С, головная боль, озноб. Прогноз эндемического возвратного тифа благоприятный. Летальность при эпидемическом возвратном тифе составляет не более 1%.

Иммунитет. Иммунитет к возвратным тифам - гуморальный, непродолжительный. В эндемических очагах коренное население имеет иммунитет к возбудителю эндемического возвратного тифа, циркулирующего в очаге.

Лечение. Применяют этиотропную антибиотикотерапию (антибиотиками тетрациклического и пенициллинового ряда).

Профилактика включает борьбу с переносчиками и завшивленностью населения. Специфическая иммунопрофилактика отсутствует.

ВОЗБУДИТЕЛИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

Болезнь Лайма (хроническая мигрирующая эритема, клещевой иксодовый боррелиоз) - хроническая инфекция с поражением кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем, суставов.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудитель болезни Лайма в Северной Америке - вид *B. burgdorferi*, на Евро-Азиатском континенте - *B. garini*, *B. afzelii*, различающиеся между собой по антигенной структуре. К настоящему времени выделено более 10 близких видов боррелий, циркулирующих в различных очагах на территории различных стран.

Морфология и культивирование. Боррелии имеют типичные морфологические и тинкториальные свойства, хорошо культивируются на питательных средах при выделении из клещей. Выделить возбудителя из материала от больного (крови, спинномозговой жидкости) не удается.

Антигенная структура. Боррелии обладают сложной антигенной структурой. АГ являются белки флагелл и цитоплазматического цилиндра, однако АТ к ним не обладают защитными свойствами. Защитные свойства имеют АТ к интегральным белкам наружной мембранны. Эти АГ вариабельны, видоспецифичны и изменяются в процессе жизненного цикла боррелий.

Факторы патогенности. Липидомодифицированные белки наружной мембранны обеспечивают способность боррелий прикрепляться и проникать в клетки хозяина, а также индуцировать иммунопатологический процесс в организме человека и вызывать воспалительную реакцию.

Эпидемиология. Резервуар возбудителей в природе - мелкие млекопитающие, главным образом лесные белолапчатые мыши. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes* и распространено в ареале обитания этих клещей на территориях Северной Америки, Австралии, Евразии. В России зарегистрировано 50 эндемических очагов. *От человека к человеку заболевание не передается*.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический, серологический методы и ПЦР в зависимости от стадии заболевания.

Характеристика заболевания

Патогенез. Патогенез связан с распространением возбудителя из места укуса с током крови к различным органам, особенно к сердцу, ЦНС, суставам. Заболевание сопровождается развитием аутоиммунных и иммунопатологических процессов.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-32 дня от момента укуса. На месте укуса образуется папула, совпадающая по времени с началом заболевания. В клинической картине выделяют три стадии:

- мигрирующую эритему;
- доброкачественные поражения сердца и ЦНС в виде миокардита и асептического менингита, появляющиеся на 4-5-й неделе заболевания и протекающие в течение одного или нескольких месяцев;
- поражения крупных суставов, возникающие через 6 нед и более от начала заболевания.

Течение болезни доброкачественное, прогноз благоприятный.

Иммунитет - гуморальный, видоспецифический к АГ клеточной стенки боррелий.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия фторхинолонами или антибиотиками тетрациклического ряда.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к использованию защитной одежды и борьбе с клещами.

10.4.5. ВОЗБУДИТЕЛИ РИККЕТСИОЗОВ

Риккетсиозы - группа острых инфекционных болезней человека, вызываемых бактериями рода *Rickettsia*, передаваемых через укусы членистоногих, протекающих с развитием выраженной интоксикации, генерализованного панvasкулита, поражения ЦНС, внутренних органов и характерных высыпаний на теле.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Род *Rickettsia* относится к порядку *Rickettsiales*, классу *Proteobacteria*, семейству *Rickettsiaceae*. Термин «риккетсии» предложил H. da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя H. T. Ricketts, описавшего возбудителя лихорадки Скалистых гор.

Риккетсии имеют ряд общих свойств:

- являются облигатными внутриклеточными паразитами;
- не способны к росту на питательных средах;
- их биология связана с паразитизмом у членистоногих (клещей, вшей, блох);
- неустойчивы в окружающей среде;
- поражают эндотелий сосудов с развитием васкулитов, вследствие чего появляется сыпь, развиваются геморрагии, возникают изменения в ЦНС.

В составе рода выделяют две группы - клещевой пятнистый лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). К группе СТ отнесены *R. prowazekii* - возбудитель эпидемического (передаваемого вшами) сыпного тифа и болезни Брилля и *R. typhi* - возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа. В группу КПЛ входят 18 видов, в том числе и возбудитель клещевого сыпного тифа.

Морфологические и тинкториальные свойства. Риккетсии - мелкие грамотрицательные микроорганизмы, имеющие кокковидную, палочковидную, иногда нитевидную формы, чаще в виде коротких палочек размером 0,3-0,6 x 0,8-2,0 мкм. Спор и классических жгутиков не образуют. Подвижность связана с жгутикоподобными образованиями («актиновыми хвостами»), имеют fimбрии. У риккетсий отмечается высокое содержание липидов (до 50%) и низкое - углеводов, поэтому они плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями. Наиболее часто применяют окраску по П. Ф. Здродовскому. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток - в голубой, ядра - в синий.

Культивирование. В связи с тем что риккетсии являются облигатными внутриклеточными паразитами, они не культивируются на искусственных питательных средах. Их культивируют в желточном мешке куриного эмбриона, в культуре эукариотических клеток, а также в организме чувствительных животных и членистоногих. Риккетсии - медленно растущие микроорганизмы, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации составляет не менее 8-9 ч.

Антигенная структура. Риккетсии обладают группоспецифическим (отличающимся у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильным липополисахаридным и видоспецифическим белковым АГ, по которым проводят дифференциацию риккетсий.

Факторы патогенности. При взаимодействии риккетсий с эукариотическими клетками важное значение имеют адгезины риккетсий - поверхностные белки клеточной стенки и фосфолипаза А2, разрыхляющая ЦПМ клетки хозяина. Факторы патогенности также представлены микрокапсулой и токсическими субстанциями в виде ЛПС и фосфолипидов. Токсичность риккетсий и их пирогенное действие связаны преимущественно с поражением риккетсиями эндотелиальных клеток сосудистого русла.

Резистентность. Риккетсии малоустойчивы к нагреванию. Быстро инактивируются при температуре 56 °С (не более 30 мин), при 80 °С - в течение 1 мин, при кипячении - практически мгновенно. Инактивируются различными дезинфицирующими средствами: 0,5% раствором формалина - в течение 30 мин, 0,5% раствором фенола. Быстро погибают под действием жирорастворителей (спирта, эфира, хлороформа). Риккетсии Провачека длительно сохраняются в экскрементах переносчика (платяных вшей) при комнатной температуре (до 233 дней). Длительное сохранение риккетсий группы КПЛ в клещах и особенно риккетсий Провачека в фекалиях вшей может иметь значение в заражении людей фекалиями переносчиков содержащих риккетсии, при расчесах или аэробенным путем.

Эпидемиология и микроэкология. Риккетсии широко распространены среди членистоногих: вшей, блох, комаров, клопов, клещей - их первичных хозяев. Вместе с тем многие виды риккетсий патогенны для человека и животных, что определяет их медицинское и ветеринарное значение. Экологической микронишей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (риккетсий группы КПЛ) - ядро эукариотической клетки, где они размножаются.

Микробиологическая диагностика. Основные методы диагностики - серологический (с использованием РСК, РНГА, реакции непрямой иммунофлюоресценции - РНИФ, ИФА) и молекулярно-генетический (ПЦР). Методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют соблюдения режимных требований (возбудителей 2-3-й группы патогенности). Обнаружение возбудителей в снятых с человека переносчиках проводят с помощью экспресс-методов (РИФ, ИФА, РОНГА с иммуноглобулиновыми диагностиками для выявления АГ риккетсий).

Характеристика заболевания

Патогенез. Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишениях - эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких, и сосудорасширяющим действием токсических субстанций. Это вызывает расстройства кровообращения, вследствие чего возникают изменения в ЦНС.

Клиническая картина. В местах паразитирования риккетсий вследствие поражения сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, происходят развитие тромбоваскулитов и образование гранулем. Поражение эндотелия сосудов в сосочковом слое кожи вызывает появление сыпи.

Иммунитет. У переболевших риккетсиозами развивается стойкий антитоксический и антибактериальный иммунитет, при сыпном тифе он может быть нестерильным. При риккетсиозах группы КПЛ после перенесенной инфекции создается стойкий иммунитет не

только к данному виду риккетсий, но и к другим возбудителям группы КПЛ. В развитии специфической невосприимчивости ведущее значение имеет клеточный иммунитет в виде ГЗТ.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГ ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА

Эпидемический сыпной тиф - антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Rickettsia prowazekii*, переносчиком которой является платяная вошь. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, специфической розеолезно-петехиальной сыпью, поражением сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель *Rickettsia prowazekii* назван по имени ученых - американского Н. Риккетса и чешского С. Провачека, погибших при изучении этого заболевания.

Морфология. Риккетсии имеют типичные морфологические признаки, размеры - 0,3-0,6 \times 0,8-2,0 мкм.

Культивирование. *Rickettsia prowazekii* культивируются в желточном мешке куриного эмбриона, на лабораторных животных (мышах, морских свинках), в культуре клеток. Для *Rickettsia prowazekii* характерно накопление микроорганизмов в больших количествах в отдельных клетках. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и высвобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки.

Антигенная структура обладает поверхностным группоспецифическим термостабильным АГ, общим с АГ возбудителя эндемического сыпного тифа, и термолабильным видоспецифическим АГ, кроме того, имеется общий АГ с протеем ОХ19.

Резистентность. *Rickettsia prowazekii* чувствительны к действию высокой температуры, дезинфицирующих агентов и антибиотиков. *Rickettsia prowazekii* длительно сохраняются в экскрементах переносчика (платяных вшей) при комнатной температуре (до 233 дней). Длительное сохранение *Rickettsia prowazekii* в фекалиях вшей имеет значение в заражении людей фекалиями переносчиков, содержащих риккетсии, при расчесах или аэрогенным путем. Яичные культуры риккетсий в лиофилизированном состоянии при температуре 4 °С можно сохранять в течение нескольких лет, наиболее эффективно хранение при низких температурах.

Эпидемиология. Эпидемический сыпной тиф - одна из наиболее значимых эпидемических инфекций, получивших наибольшее распространение в периоды войн, других социальных и природных потрясений (то есть на фоне увеличения заболеваемости педикулезом). Переносчик возбудителя - платяная вошь. Головные и лобковые вши также могут переносить возбудителя. Вши заражаются при кровососании на больном. В организме вши риккетсии размножаются в эпителии кишечника и выделяются в его просвет. Риккетсии в высоких концентрациях содержатся в фекалиях вшей. В слюнных железах вшей риккетсии не содержатся, поэтому при укусе риккетсии не передаются. Укус вызывает зуд, при расчесе места укуса человек втирает фекалии вши, содержащие риккетсии, и таким образом происходит заражение. Платяная вошь покидает больного хозяина при сыпнотифозной лихорадке и переходит к новому хозяину, что определяет ее роль как переносчика. Эпидемическая цепь при сыпном тифе следующая: больной человек -- вошь -- здоровый человек.

С *R. prowazekii* также связана болезнь Брилля-Цинсера - рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий у переболевших через месяцы и десятки лет (эндогенная

реактивация возбудителя). При наличии платяных вшей пациент с болезнью Брилля может явиться исходным звеном эпидемической цепи вспышки сыпного тифа.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - серологический, применяют комплекс реакций (РА, РСК, РНГА, РНИФ, ИФА). Выделение возбудителя можно проводить только в специализированных риккетсиологических лабораториях (2-я группа патогенности). Используют также ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Попадая в кровь, возбудитель проникает в клетки эндотелия сосудов, где размножается, разрушая эндотелиальные клетки и выделяя токсические субстанции. В этом процессе принимают участие микрокапсула, фосфолипаза А2, адгезин. Поражаются преимущественно мелкие сосуды, вызывая нарушения микроциркуляции в головном мозге, миокарде, почках, что приводит к развитию менингоэнцефалита, миокардита и геморагического васкулита.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 10-14 дней. Заболевание характеризуется длительной лихорадкой, появлением в разгар заболевания розеолезной, а затем розеолезнопетехиальной или розеолезно-папулезной сыпи, резкими изменениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, тифозным статусом, наличием осложнений. В организме больного риккетсии могут длительно персистировать и после выздоровления, что приводит к рецидиву сыпного тифа - болезни Брилля, возникающей у ранее переболевших как рецидив эндогенной инфекции. Клиническая картина при болезни Брилля аналогична таковой при острой форме, но ее проявления менее выражены.

Иммунитет - стойкий, длительный, антибактериальный и антитоксический, нестерильный.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия (антибиотиками тетрациклического ряда).

Профилактика. Наибольшее значение имеет неспецифическая профилактика, которая включает борьбу с педикулезом, лабораторное исследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категорий риска (завшивленных, бездомных, беженцев и др.). Специфическую профилактику проводят по эпидемиологическим показаниям. Имеются живая вакцина из штамма E, комбинированная с растворимым антигеном (ЖКСВ-Е) и неживая вакцина из поверхностного антигена риккетсий Провачека.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭНДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА

Эндемический (крысиный) сыпной тиф - острая зоонозная инфекция, возбудителем которой является *Rickettsia typhi*. Источники инфекции - крысы, переносчики - блохи. Заболевание характеризуется лихорадкой, появлением сыпи, интоксикацией организма. Дифференциацию от эпидемического сыпного тифа проводят постановкой РСК со специфическими диагностиками из *R. prowazekii* и *R. typhi*.

ВОЗБУДИТЕЛЬ КЛЕЩЕВОГО СЫПНОГО ТИФА

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 10-14 дней. Заболевание характеризуется длительной лихорадкой, появлением в разгар заболевания розеолезной, а затем розеолезнопетехиальной или розеолезно-папулезной сыпи, резкими изменениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, тифозным статусом, наличием осложнений. В организме больного риккетсии могут длительно персистировать и после выздоровления, что приводит к рецидиву сыпного тифа - болезни Брилля, возникающей у ранее переболевших как рецидив эндогенной инфекции. Клиническая картина при болезни Брилля аналогична таковой при острой форме, но ее проявления менее выражены.

Иммунитет - стойкий, длительный, антибактериальный и антитоксический, нестерильный.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия (антибиотиками тетрациклического ряда).

Профилактика. Наибольшее значение имеет неспецифическая профилактика, которая включает борьбу с педикулезом, лабораторное исследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категорий риска (завшивленных, бездомных, беженцев и др.). Специфическую профилактику проводят по эпидемиологическим показаниям. Имеются живая вакцина из штамма Е, комбинированная с растворимым антигеном (ЖКСВ-Е) и неживая вакцина из поверхностного антигена риккетсий Провачека.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭНДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА

Эндемический (крысиный) сыпной тиф - острая зоонозная инфекция, возбудителем которой является *Rickettsia typhi*. Источники инфекции - крысы, переносчики - блохи. Заболевание характеризуется лихорадкой, появлением сыпи, интоксикацией организма. Дифференциацию от эпидемического сыпного тифа проводят постановкой РСК со специфическими диагностиками из *R. prowazekii* и *R. typhi*.

ВОЗБУДИТЕЛЬ КЛЕЩЕВОГО СЫПНОГО ТИФА

Клещевой сыпной тиф - трансмиссивная природно-очаговая инфекция, вызываемая *Rickettsia sibirica* из группы КПЛ. Характеризуется лихорадкой, первичным аффектом, увеличением регионарных лимфатических узлов, сыпью.

Характеристика возбудителя

Морфология. *Rickettsia sibirica* - типичная по морфологическим свойствам риккетсия. Культивируется на куриных эмбрионах и культурах клеток.

Эпидемиология. Переносчики *R. sibirica* - иксодовые клещи. Природные очаги в России распространены в Сибири и на Дальнем Востоке.

Микробиологическая диагностика. Микробиологическая диагностика основана на определении специфических АТ в сыворотке крови с помощью РСК, РНГА, ИФА, РИФ.

Характеристика заболевания

Патогенез. Заражение людей *R. sibirica*, как и другими риккетсиями группы КПЛ, обусловлено присасыванием клещей-переносчиков. Во входных воротах (в месте присасывания) происходит размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием первичного аффекта. Далее риккетсии распространяются лимфогенно с развитием регионарного лимфаденита. Дальнейшее гематогенное распространение возбудителя вызывает генерализованное поражение эндотелия сосудов. В отличие от сыпного тифа, поражаются преимущественно сосуды кожи, а не головного мозга, деструкция эндотелиальных клеток сосудов менее выражена.

Клиническая картина проявляется лихорадкой, первичным аффектом в месте присасывания клеща, регионарным лимфаденитом, розеолезно-папулезной полиморфной сыпью, относительной доброкачественностью течения.

Иммунитет. После перенесенной инфекции создается стойкий иммунитет не только к данному виду риккетсий, но и к другим возбудителям группы КПЛ.

Лечение и профилактика. Лечение проводят антибиотиками. Неспецифическая профилактика сводится к мероприятиям, направленным на уничтожение клещей.

10.5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С КОНТАКТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

10.5.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

Сибирская язва (синонимы: злокачественный карбункул, болезнь тряпичников, болезнь сортировщиков шерсти) - особо опасная, острая сапрофитная инфекция с преимущественно контактным механизмом заражения и кожной формой заболевания. Возбудитель быстро размножается в организме и рассматривается в качестве биологического оружия массового уничтожения.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель сибирской язвы относится к семейству *Bacillaceae*, роду *Bacillus*, виду *B. anthracis* (от греч. *anthrax* - «уголь»).

Морфология и тинкториальные свойства. *B. anthracis* - крупные грамположительные неподвижные палочки размером 1,0-1,5 × 6-8 мкм, с обрубленными или слегка закругленными концами, расположенные поодиночке или короткими цепочками. Образуют споры. Спорообразование происходит в окружающей среде при неблагоприятных условиях. Капсулу образуют только в живом организме или при культивировании на специальных питательных средах.

Культуральные свойства. *B. anthracis* - аэробы, хорошо растут на простых питательных средах. Оптимальная температура культивирования - 34-37 °С при рН = 7,2-7,5. Вирулентные бактерии образуют крупные шероховатые матовые колонии в R-форме, напоминающие при просмотре под малым увеличением микроскопа львиную гриву или голову Медузы. Авирулентные штаммы образуют S-формы колоний. В мясопептонном бульоне *B. anthracis* растет придонно в виде комочеков ваты, бульон остается прозрачным. При культивировании на средах с добавлением пенициллина *B. anthracis* через 3 ч образуют цепочки из шарообразных клеток (тест жемчужного ожерелья). На 3-5% кровяном агаре не вызывает гемолиза эритроцитов барана. Характер роста на средах имеет диагностическое значение.

Биохимические свойства. Возбудитель сибирской язвы обладает выраженной сахаролитической, протеолитической и липолитической ферментативной активностью. Расщепляет до кислоты сахара, образует сероводород и аммиак, переводит нитраты в нитриты, гидролизует крахмал, разжижает желатин в виде перевернутой елочки по ходу укола. В отличие от большинства условно патогенных спорообразующих бацилл, не обладает гемолитической активностью.

Антигенная структура. Возбудитель сибирской язвы образует три АГ. Полисахаридный родоспецифический термостабильный АГ клеточной стенки долго сохраняется в культурах и трупном материале. Для его обнаружения применяют реакцию термопреципитации по Асколи. Капсулный АГ представлен белковым и протективным АГ.

Факторы патогенности. Наибольшее значение в проявлении патогенных свойств имеют экзотоксин и капсула, препятствующая фагоцитозу. Синтез их кодируется плазмидами. Утрата токсинаобразования и капсулы ведет к резкому снижению вирулентности возбудителя. Сибиреязвенный экзотоксин состоит из трех белковых компонентов: протективного АГ, отечного и летального факторов. По отдельности компоненты токсина не действуют. Сибиреязвенный экзотоксин обладает летальной, отечной, протективной и иммунодепрессивной активностью, подавляет фагоцитоз и вызывает местную воспалительную реакцию в виде отека тканей и развитие вторичного шока в терминальной фазе заболевания.

Резистентность. Вегетативные формы возбудителя малоустойчивы. Они погибают при 100 °С мгновенно, а также в течение нескольких минут при действии на них

дезинфицирующих растворов в обычных концентрациях. В невскрытых трупах они сохраняются до 7 дней. Споры *B. anthracis*, напротив, отличаются высокой устойчивостью, что способствует их длительному сохранению в окружающей среде. В воде они сохраняются несколько лет, а в почве - десятилетия. Автоклавирование при температуре 120 °C убивает споры через 20 мин.

Эпидемиология. Резервуаром возбудителя сибирской язвы в природе служит почва, в которой в результате чередования биологических циклов (споры - вегетативная клетка - спора) возбудитель накапливается и длительно сохраняется, что способствует созданию долговременных опасных почвенных очагов («проклятых полей»), возникновению эпизоотий, а также заболеваний у людей. Болезнь возникает при попадании в организм спор или вегетативных клеток. Споры более вирулентны, чем вегетативные клетки. Сибирская язва - это, прежде всего, сапрофитоз сельскохозяйственных животных. Источники возбудителя для людей - крупный и мелкий рогатый скот, лошади и верблюды. Дикие животные имеют меньшее значение. Больные животные выделяют возбудителя в окружающую среду с мочой, калом, молоком, слюной, околоплодными водами и другими выделениями. После гибели животных заразны их кровь, все органы и ткани, а также шкура, шерсть, кости, рога и копыта. Возбудитель может попасть на объекты окружающей среды во время прирезки больных животных, снятия шкур, разделки туши и т. д. При сибирской язве имеют место все четыре механизма заражения и соответствующие им пути и факторы передачи: контактный, фекально-оральный, аэрозольный и трансмиссивный (имеет значение в основном в распространении заболевания среди животных), определяющие клиническую форму заболевания. В возникновении заболевания у людей ведущую роль играет контактный механизм заражения в результате нарушения правил личной гигиены при работе с больными животными. Чаще болеют люди, по роду своей деятельности связанные с животными. При этом человек маловосприимчив к возбудителю. При воздушно-пылевом и алиментарном путях передачи восприимчивость составляет 100%. *Больные люди с эпидемиологической точки зрения опасности для окружающих не представляют.*

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - содержимое везикул или карбункула, отделяемый струп, мокрота, кровь, испражнения, трупный материал, кожа и шерсть животных, вода, почва и т. д. Применяют бактериоскопическое исследование, в том числе люминесцентную микроскопию; бактериологическое исследование путем посева на мясопептонный, кровяной и сывороточный агары с последующей идентификацией возбудителя по культуральным, биохимическим свойствам и чувствительности к бактериофагу; биопробу на белых мышах или морских свинках; ПЦР; реакцию термопреципитации по Асколи; внутрикожную аллергическую пробу с антраксином. Реакция термопреципитации по Асколи применяется для обнаружения сибириезвенного АГ в смыках из струпьев, в пробах несвежего материала, при исследовании шкур и органов павших животных, в том числе загнивших. Используется внутрикожная аллергическая проба с антраксином. Экспресс-методы диагностики и идентификации возбудителей сибирской язвы - РИФ и ПЦР. Вспомогательное значение имеет определение АТ и АГ в РНГА и ИФА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Заражение происходит при попадании в организм как спор, так и вегетативных форм бактерий. Микроорганизм быстро, в течение нескольких часов, размножается в организме и подавляет фагоцитарную активность клеток, что способствует его лимфои гематогенному распространению, а также развитию терминальной

септицемии. Бактерии выделяют сильный токсин, определяющий симптоматику заболевания. Входные ворота инфекции - поврежденные кожные покровы или слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительной системы. На месте внедрения микроорганизма в коже возникает *сибириезвенный карбункул*.

Клиническая картина. Различают *кожную*, *легочную*, *желудочно-кишечную* и *септическую* формы заболевания. У человека чаще всего встречается кожная форма заболевания. Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней. В месте входных ворот появляется сибиреязвенный карбункул (геморрагически-некротическое воспаление глубоких слоев кожи с некрозом и образованием буро-черной корки). Увеличиваются регионарные лимфатические узлы. На 2-3-й день заболевания появляются симптомы общей интоксикации. Легочная и кишечная формы относятся к генерализованным и характеризуются геморрагическим и некротическим поражением соответствующих органов. Обе формы сопровождаются септическим процессом. Летальность составляет от 80 до 100%.

Иммунитет - клеточно-гуморальный, относительный по напряженности и длительности. Возможно возникновение повторных заболеваний. Развивается ГЗТ.

Лечение. Лечение заключается в одновременном применении этиотропной антибиотикотерапии (доксициклином, ципрофлоксацином, амоксициллином и др.) и специфического лошадиного противосибиреязвенного иммуноглобулина.

Профилактика. Профилактика заключается в проведении ветеринарных и медико-санитарных мероприятий, которые включают плановую иммунизацию животных, плановую вакцинопрофилактику людей, подвергаемых повышенному риску заражения сибирской язвой, а также внеплановую вакцинопрофилактику по эпидпоказаниям с последующей ежегодной ревакцинацией. Трупы погибших от сибирской язвы животных следует сжигать.

Для профилактики у людей в нашей стране используют живую сибиреязвенную вакцину из штамма СТИ-1 (споровую культуру, бескапсульный вариант). Препарат вводят накожно или подкожно. Применяют также комбинированную вакцину на основе ослабленных живых споровых культур сибиреязвенной бациллы и протективного АГ, сорбированного на гидроокиси алюминия (для усиления иммунного ответа).

В целях экстренной профилактики лицам, соприкасавшимся с материалом, содержащим сибиреязвенные палочки или споры, а также людям, ухаживавшим за больными животными и находящимся в тесном контакте с больным, вводят противосибиреязвенный лошадиный иммуноглобулин и антибиотики в течение 5 дней.

10.5.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ СТОЛБНЯКА

Столбняк - острая сапронозная токсинемическая инфекция с контактным механизмом заражения. Клинически характеризуется поражением ЦНС и возникновением непроизвольных тонических судорог поперечно-полосатой мускулатуры.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель столбняка относится к семейству *Clostridiaceae*, роду *Clostridium*, виду *C. tetani* (от лат. *tetanus* - «судорога»).

Морфология и тинкториальные свойства. *C. tetani* - грамположительные подвижные бескапсульные крупные, но тонкие палочки (0,5-1,0 \times 4-10 мкм). Образуют круглые споры, которые располагаются терминально, что придает бактериям вид барабанных палочек.

Культивирование. *C. tetani* относится к строгим анаэробам, культивируется при температуре 37 °C. На плотных питательных средах *C. tetani* формирует прозрачные или слегка сероватые колонии с шероховатой поверхностью. На кровяном сахарном агаре возбудители столбняка растут в виде ажурного налета из переплетающихся нитей, по ходу которых происходит гемолиз. На жидкой среде *C. tetani* вызывает слабое помутнение.

Биохимические свойства. *C. tetani* биохимически инертны - не ферментируют углеводы, обладают низкой протеолитической активностью (образование гноя в месте

входных ворот инфекции для столбняка нехарактерно). Некоторые штаммы разлагают желатин в виде правильной елочки.

Антигенная структура и факторы патогенности. Возбудители столбняка имеют видоспецифические АГ, входящие в состав клеточной стенки, а также типоспецифические Н-антителы. *C. tetani* продуцирует *нейротропный экзотоксин*, поражающий ЦНС. Он состоит из тетаногемолизина и тетаноспазмина. Тетаногемолизин вызывает гемолиз эритроцитов, оказывает кардиотоксическое и летальное действие. Тетаноспазмин играет ведущую роль в патогенезе заболевания как фактор патогенности *C. tetani*. Механизм его действия заключается в ингибиции инактиваторов ацетилхолина, что ведет к повышению раздражимости мотонейронов ЦНС и возникновению непроизвольных тонических судорожных сокращений поперечно-полосатой мускулатуры.

Резистентность. Вегетативные формы *C. tetani* малоустойчивы к действию физических и химических факторов. В отличие от них споры могут годами сохраняться в окружающей среде: почве, пыли и т. д. Они переносят длительное кипячение, устойчивы к действию дезинфицирующих веществ.

Восприимчивость лабораторных животных. Среди лабораторных животных к возбудителю столбняка восприимчивы белые мыши и морские свинки. У мелких животных, в отличие от человека, развивается картина восходящего столбняка (*tetanus ascendens*). У человека последовательность поражений не связана с зоной первичного токсикообразования и носит нисходящий характер (*tetanus descendens*).

Эпидемиология. Столбняк - сапронозная инфекция. Благодаря спорообразованию возбудитель столбняка имеет широкое распространение. Естественным его резервуаром служит почва, куда он попадает из кишечника животных, особенно жвачных, и человека. Столбняк относится к токсинемическим инфекциям.

Микробиологическая диагностика столбняка имеет второстепенное значение. Токсин в крови не определяется, а нарастания титров АТ не происходит, так как отсутствует иммунный ответ. В отдельных случаях применяют бактериологический метод, включающий микроскопию мазков-отпечатков тканей и посев раневого отделяемого в анаэробных условиях, что позволяет обнаружить возбудителя в месте входных ворот инфекции. В связи с тем что *C. tetani* не обладает сахаролитическими и протеолитическими свойствами, окончательная идентификация возбудителя заключается в определении его токсигенности. С этой целью применяют РН на белых мышах и РНГА с иммуноглобулиновым столбнячным диагностиком. Экспресс-диагностика столбняка заключается в постановке РИФ с мазками и раневым отделяемым.

Характеристика заболевания

Патогенез. Механизм заражения - контактный. Заражение происходит при проникновении спор в ткани при ранении вместе с частицами почвы и инородными телами (ранениях и травмах, ожогах и отморожениях, операциях, абортах, родах, инъекциях и т. д.). Наиболее частая причина заражения в мирное время - мелкие травмы ног (болезнь «босых ног»), а в развивающихся странах - пупочный столбняк у новорожденных. Для столбняка более характерны колотые раны, занозы, когда создаются строгие анаэробные условия, необходимые для размножения возбудителя в месте входных ворот инфекции и продукции им экзотоксина. Токсин гематогенным, лимфогенным и периневральным путями попадает в ЦНС, где прочно фиксируется нервными клетками и поражает нервно-мышечные синапсы, в результате чего усиливается проведение нервных импульсов по нервным волокнам и происходят тонические сокращения поперечно-полосатых мышц.

Клиническая картина. Различают генерализованный и местный столбняк. Инкубационный период составляет от 1 дня до 1 мес,

в среднем 1-2 нед. *Генерализованный столбняк* протекает по нисходящему типу. Первым важным симптомом выступает тризм - спазм жевательной мускулатуры. Затем повышение мышечного тонуса распространяется на мимическую мускулатуру, что придает лицу выражение плача и иронической улыбки (сарднической улыбки). Появляется дисфагия - затруднение глотания в результате спазма глотательных мышц. Эта триада симптомов позволяет в ранние сроки поставить клинический диагноз столбняка. В течение 2-4 сут появляется ригидность мышц затылка, больной принимает характерную позу: лежит на спине, опираясь на постель только затылком и пятками (опистотонус). Сознание остается ясным на протяжении всего заболевания.

При *местном столбняке* первоначально появляются боль и тоническое напряжение мышц в месте входных ворот инфекции, затем присоединяются локальные судороги, в последующем вовлекаются новые группы мышц и процесс генерализуется.

Прогноз серьезный, без лечения летальность достигает 70-90%. Смерть наступает от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Иммунитет после перенесенного заболевания не формируется. Больные эпидемиологической опасности не представляют.

Лечение. Проводят хирургическую обработку раны, которую перед процедурой обкалывают противостолбнячной сывороткой. Для нейтрализации токсина применяют *сыворотку противостолбнячную лошадиную очищенную концентрированную* или *иммуноглобулин противостолбнячный человека*. Больным с тяжелыми формами заболевания назначают антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны).

Профилактика. Единственным эффективным способом предупреждения столбняка служит плановая вакцинация, которая предусмотрена Национальным календарем прививок. С этой целью применяют *столбнячный анатоксин*, который входит в состав ассоциированных препаратов (АКДС, АДС, АДС-М), а также монопрепарат (АС-анатоксин). У людей с известным прививочным анамнезом проводят активную, а людей с неизвестным прививочным анамнезом - активно-пассивную иммунизацию.

10.5.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ГАЗОВОЙ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Газовая гангрена (от греч. *gangraina* - «разъедающая язва») - раневая анаэробная инфекция, клинически проявляющаяся некрозом и отеком мягких тканей (мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатки), газообразованием, скоротечностью течения и высокой летальностью. Это полимикробное заболевание, ведущую роль в развитии которого играют пять видов клостридий: *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. sordelli*. Они могут вызывать заболевание в ассоциации друг с другом, а также с другими анаэробными, факультативно-анаэробными и аэробными микроорганизмами.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Воздбудители газовой гангрены относятся к семейству *Clostridiaceae*, роду *Clostridium* (от греч. *kloster* - «веретено»). Они образуют споры овальной или округлой формы, которые превосходят в диаметре поперечник бактериальной клетки, что придает им форму веретена. Клостридии дифференцируют и идентифицируют на основании их морфологических, культуральных, биохимических и токсигенных свойств. Споры длительно сохраняются в окружающей среде, что способствует широкому распространению этих условно патогенных микроорганизмов. Ведущую роль в возникновении газовой гангрены (70-80% случаев) играет *C. perfringens*, что означает «прорывающий», «разламывающий», так как этот возбудитель обладает мощной ферментативной активностью.

Морфология и тинкториальные свойства. *C. perfringens* - грамположительные палочки, размеры которых варьируют. *C. perfringens* неподвижна, образует капсулу, особенно в биологических жидкостях и тканях. Споры у данного микроорганизма расположены центрально или субтерминально, что придает бактериям веретенообразную или булавовидную форму.

Культивирование и биохимические свойства. По типу дыхания клостридии относятся к анаэробам. У них отсутствуют цитохромы и цитохромоксидазы, а также каталаза и пероксидаза. Для обеспечения анаэробиоза при их культивировании применяют анаэростаты, анаэробные камеры и газогенераторные пакеты. Клостридии культивируются при температуре 37 °C и pH = 7,0-7,4. *C. perfringens* имеет наиболее высокую скорость роста и размножения. Данный микроорганизм обладает выраженным сахаролитическими и протеолитическими свойствами. Уже через 1-3 ч *C. perfringens* на жидких питательных средах (среде Кита-Тароци, тиогликоловой среде) вызывают диффузное помутнение среды и бурное газообразование. На плотных агаризованных средах через 24-36 ч образуются как S- (гладкие, имеют вид зерен чечевицы), так и R-формы колоний (шероховатые, напоминают пушинки с уплотненным центром). При пребывании на воздухе колонии *C. perfringens* приобретают зеленоватый оттенок. На кровяном сахарном агаре большинство клостридий образуют вокруг колоний зоны гемолиза. При посеве на лактусовое молоко *C. perfringens* через 1-3 ч вызывают выраженное створаживание молока. Другие виды клостридий медленно пептонизируют молоко или не изменяют его. При росте на железосульфитной среде Вильсона-Блэра через 4-6 ч *C. perfringens* вызывает почернение среды и разрыв столбиков за счет газообразования.

Антигенная структура и факторы патогенности. В процессе жизнедеятельности клостридии продуцируют сильные экзотоксины, которые и определяют патогенез и клиническую симптоматику клостридиозов. *C. perfringens* образует 12 токсинов-ферментов с летальным и некротическим действием, что лежит в основе ее деления на шесть сероваров: A, B, C, D, E, F. Для человека патогенны серовары A, C и D. Главными токсинами являются альфа (α), бета (β), эпсилон (ε) и йота (ι).

Заболевание у человека чаще связано с сероваром A (газовая гангрена, ПТИ) и изредка с сероваром C (некротизирующий энтероколит). *C. perfringens* серовара A продуцирует только α-токсин, обладающий свойствами фосфолипазы C. Он расщепляет лецитин клеточных мембран, лизируя клетки, обеспечивая не только внутритканевую инвазию возбудителя, но и внутрисосудистый гемолиз - символ смертельной клостридиальной токсикемии. Штаммы *C. perfringens* серовара A, продуцирующие энтеротоксин (белок), вызывают ПТИ. Токсин высвобождается в тонкой кишке при споруляции, где повреждает плазматическую мембрану энтероцитов, что усиливает потерю ионов натрия, хлора, воды и приводит к диарее. Энтеропатогенность *C. perfringens* серовара C связана с образованием β-токсина.

Резистентность. В отличие от вегетативных форм, споры клостридий устойчивы к действию физических и химических факторов.

Эпидемиология. Газовая гангрена - сапронозная инфекция. Благодаря спорообразованию клостридии способны длительно сохраняться, а при определенных условиях - и вегетировать в почве, воде и других объектах окружающей среды. Многие виды клостридий являются обитателями кишечника человека и животных, откуда они выделяются в окружающую среду. В кишечнике они питаются органическими остатками, не инвазируя живую, хорошо снабжаемую кровью ткань. Их относят к некропаразитам.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое, кусочки тканей и органов, кровь и т. д. Экспресс-диагностика предусматривает получение ориентированного ответа через 1,5-2 ч после взятия материала и проводится с помощью бактериоскопии и РИФ, подтверждающей данные бактериоскопии.

Обнаружение грамположительных палочек с обрубленными краями, неподвижных и образующих капсулу, свидетельствует в пользу наличия *C. perfringens*. К методам экспресс-диагностики относится также газожидкостная хроматография. Параллельно проводят ускоренный микробиологический анализ, включающий культивирование на средах обогащения и селективных средах и последующее определение токсинов возбудителей газовой гангрены в культуральной жидкости. С этой целью, а также для выявления токсинов в материалах, взятых на исследование (*токсикологическое исследование*), применяют РНГА, ИФА, латекс-агглютинацию. Летальную активность токсинов определяют в рН с соответствующими антитоксическими сыворотками на лабораторных животных (белых мышах). Окончательное установление вида проводят на основании изучения биохимических и токсигенных свойств возбудителя (48-72 ч).

Характеристика заболевания

Патогенез. Газовая гангрена относится к *токсинемическим инфекциям*. При газовой гангрене возбудитель попадает из внешней среды с почвой, обрывками одежды, осколками снарядов при ранении, инъекциях, травмах, ожогах или из собственной микрофлоры при оперативных вмешательствах. Характерно наличие рваной, размозженной мышечной ткани, что ведет к нарушению кровоснабжения и некрозу. Воспаление при этом не развивается. Коинфицирование сопутствующими микрорганизмами способствует усилению анаэробиоза. Продукция α -токсина и ферментов ведет к гибели мышечной ткани и расширению зоны некроза. Ферментация гликогена вызывает накопление молочной кислоты и газа (наблюдают крепитацию при осмотре) (от лат. *crepitare* - «скрипеть, хрустеть»). Некроз сосудов ведет к отеку. Кожа чернеет, лопается под давлением жидкости и газа. На фоне мионекроза *C. perfringens* быстро распространяется на новые участки. Всасываясь в кровь, токсины возбудителя и продукты тканевого распада вызывают гемолиз, гемоглобинурию и почечную недостаточность. Бактериемия отмечается лишь в терминальной стадии.

Клиническая картина. В мирное время различают четыре формы газовой гангрены: *посттравматическую*, *постоперационную*, *постабортальную* и *постиньекционную*. При заболеваниях, вызванных *C. perfringens*, симптоматика развивается в сроки от нескольких часов до 1-2 сут. Иммунитет не формируется. Летальность составляет от 50 до 90%. Наиболее высокая летальность отмечается при постиньекционной форме заболевания.

Лечение. Для лечения применяют антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины), а также поливалентную противогангренозную очищенную лошадиную сыворотку, которую используют также для экстренной профилактики. Эффективность ее низкая, так как АТ в пораженные ткани с нарушенным кровоснабжением не проникают. Наиболее надежна хирургическая обработка ран, направленная на ликвидацию анаэробиоза.

Профилактика. Плановую специфическую профилактику газовой гангрены не проводят. Для создания искусственного активного приобретенного иммунитета применяют *секстаанатоксин*, в состав которого входят анатоксины *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. tetani*, а также *C. botulinum A, B и E*, или *пентаанатоксин*, который включает те же компоненты, кроме столбнячного анатоксина.

10.5.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ СИФИЛИСА

Сифилис - хроническое инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передаваемое преимущественно половым путем, поражающее все органы и ткани человека и характеризуемое прогрессирующим течением.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель сифилиса относится к порядку *Spirochaetales*, типу *Spirochaetes* (от греч. *speria* - «спираль», *chaete* - «волосы»), виду *Treponema pallidum*. Его открыли в 1905 г. Ф. Шаудин и Э. Гоффман. Название рода *Treponema* происходит от греческих слов *tropa* - «вращаться» и *peta* - «нить». Двигательный аппарат представлен тремя идущими от каждого полюса фибриллами.

Морфология. Спирохеты - извитые подвижные бактерии размером 0,1-0,3 x 250 мкм, спирально закрученные с помощью осевых фибрилл. Фибриллы содержат в своем составе сократительный белок флагеллин, который обеспечивает извитую форму и высокую подвижность микроорганизма. Возбудитель сифилиса представляет собой тонкие, штопорообразно закрученные нити с 8-14 равномерными завитками.

Культивирование и биохимические свойства. По Граму спирохеты окрашиваются отрицательно. Дифференциальным является метод окраски по Романовскому-Гимзе, при котором возбудитель сифилиса окрашивается в бледно-розовый цвет. Спирохеты выявляют также при импрегнации серебром и с помощью фазово-контрастной и темнопольной микроскопии. В неблагоприятных условиях спирохеты образует цисты -кистоподобные сферические тела, являющиеся формами устойчивого выживания. Существуют также L-формы и фильтрующиеся формы *T. pallidum*. По типу получения энергии спирохеты являются факультативными анаэробами, относятся к облигатным паразитам, поэтому не культивируются на искусственных питательных средах. Биохимические свойства вследствие некультивируемости изучены плохо.

Антигенная структура сложная. Спирохета имеет специфический термолабильный и неспецифический липоидный АГ. Последний по составу идентичен кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца.

Факторы патогенности. Процесс прикрепления к клеткам обеспечивают адгезины. Липопротеины участвуют в развитии иммунопатологических процессов. Наблюдается цитотоксическая активность в отношении нейробластов и других клеток.

Резистентность. Возбудитель чувствителен к высыханию, солнечным лучам, дезинфицирующим веществам, нагреванию. При нагревании до температуры 55 °C погибает в течение 15 мин, при 100 °C - мгновенно. На предметах домашнего обихода сохраняет заразные свойства до высыхания. Цисты и L-формы являются формами устойчивого выживания в неблагоприятных условиях.

Эпидемиология. Сифилис - строгая антропонозная инфекция, болеют только люди. Заражение происходит, как правило, контактнополовым, реже контактно-бытовым и трансплацентарным путями. Возможно заражение кровью, собранной у инфицированных доноров на раннем этапе инфекции. В связи с этим для разрушения возбудителя кровь консервируют при температуре -3 °C в течение 5 дней.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический и серологический методы в зависимости от стадии заболевания, а также ПЦР. Бактериоскопическое исследование проводят при первичном сифилисе и в период высыпаний при вторичном сифилисе. Материалы для исследования - отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, фрагменты кожных высыпаний.

Серологическое исследование проводят с помощью комплекса реакций, среди которых различают:

- отборочные неспецифические тесты, применяемые для обследования населения на сифилис;

- диагностические тесты с использованием трепонемного АГ, которыми подтверждают диагноз.

К отборочным тестам относятся *реакция микропреципитации* или ее аналоги: VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), RPR (*Rapid Plasma Reagins*), флокуляционные тесты и РПГА с кардиолипиновым АГ. Отборочные тесты с кардиолипиновым АГ в количественном варианте постановки используют также для контроля за эффективностью лечения.

Диагностические тесты являются высокочувствительными и высокоспецифичными - ИФА, РПГА, РНИФ, иммуноблоттинг. В этих реакциях в качестве АГ используют ультразвуковой экстракт трепонем, выращенных в яичке кролика. Из молекулярно-биологических методов чаще используют ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Проникшие в организм трепонемы из места входных ворот попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются. Из лимфатических узлов возбудители попадают в кровеносное русло, прикрепляются к эндотелиальным клеткам, вызывая эндартерииты, ведущие к развитию васкулитов и последующему тканевому некрозу. С кровью трепонемы разносятся по всему организму, обсеменяя различные органы и ткани: печень, почки, костную, нервную и сердечно-сосудистую системы.

Клиническая картина. Болезнь протекает в несколько циклов. Инкубационный период составляет 3-4 нед. *Первичный период* (6-7 нед) характеризуется появлением *твёрдого шанкра* (язвочки с твердыми краями на месте внедрения возбудителя - на слизистых оболочках половых органов, полости рта, ануса), увеличением и воспалением лимфатических узлов.

Затем наступает *вторичный период*, протекающий годами. Он характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках высыпаний, содержащих большое количество живых трепонем, а также поражением печени, почек, костной, нервной и сердечно-сосудистой систем. В этот период больной наиболее заразен. Высыпания могут самопроизвольно исчезать, а при ослаблении защитных сил организма появляться вновь.

При отсутствии лечения наступает *третичный период*, который длится десятилетиями и характеризуется образованием сифилитических бугорков (*гумм*) как результат развития в организме иммунопатологического процесса. Гуммы склонны к распаду, вызывая деструктивные изменения в пораженных органах и тканях.

Без лечения наступает *четвертичный период* - *нейросифилис*. При этом развивается прогрессирующий паралич вследствие поражения ЦНС.

Иммунитет. Защитный иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. В ответ на АГ возбудителя в организме образуются АТ, свидетельствующие о наличии инфекционного процесса, а также развивается ГЗТ.

Лечение. Используют антибиотики пенициллинового ряда и висмутсодержащие препараты.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика объединяет пропаганду здорового образа жизни, санитарно-просветительную работу среди молодежи. Проводят обязательный серологический контроль доноров, беременных и больных, поступающих во все стационары, а также групп риска (проституток, гомосексуалистов, наркоманов) в целях своевременного выявления и эффективного лечения больных сифилисом.

10.5.5. ВОЗБУДИТЕЛИ ГОНОРЕИ И БЛЕННОРЕИ

Гонорея - заболевание с преимущественным поражением слизистых оболочек мочеполовых органов, передаваемое половым путем. Бленнорея - острое гнойное воспаление

конъюнктивы, при этом заражение происходит чаще всего при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути. Возбудители относятся к роду *Neisseria*, виду *N. gonorrhoeae*.

Характеристика возбудителей

Морфология. Гонококки - грамотрицательные диплококки, имеют форму кофейных зерен или почек, сложенных вогнутыми сторонами друг к другу. Неподвижны, спор не образуют, имеют нежную капсулу, а также пили.

Культивирование и биохимические свойства. Гонококки принадлежат к наиболее прихотливым бактериям. Растут на средах с содержанием нативного сывороточного белка, в атмосфере 3-10% CO₂. На плотной среде образуют мелкие, бесцветные колонии. Имеют низкую сахаролитическую активность, ферментируют только глюкозу.

Антигенная структура сложная. Антигенней специфичностью обладают пили, пориновый белок, белки наружной мембранны. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями гонококки не имеют типичного ЛПС с длинной О-специфической полисахаридной цепью, а имеют короткий гликолипид - ЛОС. Структура гонококкового ЛОС напоминает таковую ЦПМ человека, поэтому присутствие на поверхности микроорганизма ЛОС мимикрирует возбудителю, позволяя ему избегать иммунного распознавания.

Факторы патогенности. Основные факторы патогенности - капсула, пили, эндотоксин, белки наружной мембранны, бактериоцины, ферменты. Капсула блокирует активацию комплемента, защищает от фагоцитоза, способствует внутриклеточной локализации гонококка. Ворсинки (пили) выступают факторами адгезии гонококка к поверхности клеток слизистой оболочки мочеполовой системы. Важную роль как факторы колонизации играют белки наружной мембранны, усиливающие адгезию, внутриклеточную инвазию, антифагоцитарную активность, устойчивость к бактерицидности сыворотки. Один из факторов колонизации -бактериоцины гонококков (гоноцины). Эндотоксин гонококков - комплекс белка и ЛОС - участвует в деструктивном действии патогена на эпителий слизистых оболочек. Ферменты патогенности - гиалуронидаза и протеазы - способствуют распространению гонококков, приводя к развитию восходящей гонореи. Супероксиддисмутаза, каталаза, мурамидаза (лизоцим), β -лактамаза - факторы бактериального антагонизма.

Эпидемиология. Гонококки очень неустойчивы во внешней среде, чувствительны к антисептикам и дезинфектантам. Источник инфекции - больной острой и хронической, особенно бессимптомной (торpidной) формой гонореи. Пути передачи - половой, контактно-бытовой. Восприимчивость высокая.

Микробиологическая диагностика. При острой форме гонореи ведущий метод - бактериологический, возможен бактериоскопический метод. При хронической форме проводят поиск АТ к возбудителю. При диагностике хронической формы гонореи выделить возбудителя затруднительно, так как гонококк паразитирует внутри клеток эпителия. Для этого существует метод выделения внутриклеточно паразитирующих патогенных нейссерий (менингококков и гонококков). Сущность метода заключается во взятии в качестве исследуемого материала клеток от больного, в которых паразитирует патоген. Клетки подращивают в среде 199 или среде Игла, затем проводят высея на элективные среды, содержащие лизоцим.

Патогенез. При острой гонорее развивается гнойное воспаление слизистых оболочек уретры, шейки матки.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Возможны осложнения в виде воспаления внутренних половых органов: эндометрит, аднексит, простатит и т. д. Участились случаи экстрагенитальной формы гонореи: фарингита, проктита, конъюнктивита (бленнореи у новорожденных). Заболевание протекает часто бессимптомно, возможно развитие хронической формы гонореи.

Иммунитет. Иммунитет не формируется, часто регистрируется реинфекция.

Лечение. Против β -лактамазоактивных штаммов гонококков применяют цефалоспорины, макролиды и др. Осуществляют выбор антибиотиков, которые в субингибиторных концентрациях подавляют факторы персистенции гонококков. При лечении хронической гонореи применяют убитую вакцину.

Профилактика. Специфическая профилактика гонореи не разработана. Проводят противоэпидемические мероприятия.

10.5.6. ХЛАМИДИИ - ВОЗБУДИТЕЛИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Урогенитальный хламидиоз (негонококковый уретрит) - острое или хроническое заболевание, передаваемое половым путем, поражающее мочеполовую систему, характеризуемое малосимптомным течением с последующим развитием бесплодия.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители относятся к роду *Chlamydia*, порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*, виду *C. trachomatis*, сероварам D, E, K, O, H, I, J, K.

Морфологические свойства. Хламидии типичны по морфологическим признакам (см. подраздел 10.2.6). В зараженных клетках образуют гликогеновые включения, чувствительны к сульфонамидам.

Антигенная структура сложная. Имеются родоспецифический АГ (общий как для рода *Chlamydia*, так и для рода *Chlamyophila*) полисахаридной природы; видоспецифический АГ белковой природы, расположенный в наружной мембране; типоспецифический АГ, определяющий серовары *C. trachomatis*, находящийся в клеточной стенке микроорганизма. По своей антигенной структуре вид *C. trachomatis* делится на 15 сероваров. Серовары A, B1, B2 и C называются глазными, так как они вызывают трахому - хроническое инфекционное заболевание, характеризуемое поражением конъюнктивы и роговицы, приводящее, как правило, к слепоте. Возбудителей обнаруживают в цитоплазме клеток эпителия конъюнктивы в форме включений - телец Провацека-Хальберштедтера. Серовары L1, L2, L2 a, L3 - возбудители венерических лимфогрануломатозов.

Факторы патогенности. Факторы патогенности типичны для хламидий. Это белки наружной мембранны, обеспечивающие адгезию; III типа секреторная система, через которую происходит инъекция хламидийных белков в клетку хозяина; белок теплового шока (HSP), вызывающий аутоиммунные реакции.

Эпидемиология. Урогенитальный хламидиоз - антропонозная инфекция, источник заражения - больной человек. Путь заражения - контактный, преимущественно половой. Возможен контактно-бытовой путь (в таких случаях развивается семейный хламидиоз), а также заражение при попадании на слизистую оболочку глаз при купании («конъюнктивит бассейнов»). Заражение может происходить при прохождении ребенка через родовые пути инфицированной матери. Заболевание встречается очень часто (до 40-50% всех воспалительных заболеваний мочеполовой системы вызывается хламидиями), но может оставаться нераспознанным (в 70-80% случаев инфекция протекает бессимптомно). *C. trachomatis* (серовары D-K), помимо патологии урогенитальной системы, способны вызывать

поражения глаз (конъюнктивит с включениями), а также синдром Рейтера (триаду: уретрит-конъюнктивит-артрит).

Микробиологическая диагностика. Проводят микроскопическое, серологическое исследования и ПЦР. Выделение возбудителя на культуре клеток, которое является «золотым стандартом» диагностики, в России не проводят. Материалы для исследования - соскобы с эпителия уретры, цервикального канала, конъюнктивы, из которых готовят препараты, которые окрашивают по Романовскому-Гимзе. В соскобах определяют АГ хламидий с помощью РИФ и ИФА, а также хламидийную ДНК методом ПЦР. Серологическим исследованием - методом ИФА выявляют в сыворотке отдельные классы специфических Ig (IgM, IgA, IgG) к видоспециальному белковому АГ *C. trachomatis*. ИФА является наиболее достоверным методом и позволяет определить стадию заболевания и эффективность проводимого лечения.

Характеристика заболевания

Патогенез. *C. trachomatis* поражает эпителий слизистой оболочки уrogenитальной системы. У мужчин первично инфицируется уретра, у женщин - шейка матки. При этом могут отмечаться незначительный зуд, слизисто-гнойные выделения. В дальнейшем наблюдается восходящая инфекция. В результате воспалительных процессов развивается мужское и женское бесплодие.

Клиническая картина. Хламидиозы протекают в виде микстинфекции в ассоциации с гонококками и другими патогенными и условно патогенными возбудителями. Инфицирование беременной представляет опасность как для матери, так и для плода. Могут возникнуть преждевременные роды, послеродовые осложнения, у новорожденных могут наблюдаться конъюнктивит, менингоэнцефалит, сепсис, пневмонии.

Для хламидиозов характерны проявления системного типа: *синдром Рейтера*, характеризуемый поражением мочеполовых органов (простатитом), заболеванием глаз (конъюнктивитом) и суставов (артритом). Болезнь протекает с ремиссиями и повторными атаками. Развитие заболевания связано с хламидийными АГ, провоцирующими иммунопатологические процессы у генетически предрасположенных людей.

Иммунитет. Иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. В крови инфицированных людей обнаруживают специфические АТ, не несущие защитной функции, а свидетельствующие о наличии инфекционного процесса.

Лечение. Проводят этиотропную антибиотикотерапию препаратами тетрациклического ряда, макролидами, фторхинолонами в течение длительного времени (14-21 день), а также используют препараты интерферона, индукторов интерферона и иммуномодуляторы.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики заболеваний, передаваемых половым путем, своевременное выявление и санация больных уrogenитальным хламидиозом.

ВЕНЕРИЧЕСКАЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМА

Венерическая лимфогранулема - заболевание, характеризуемое поражением половых органов, регионарных лимфатических узлов и симптомами генерализации инфекции.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Заболевание вызывается *C. trachomatis*, сероварами L1, L2, L2 a, L3.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек. Путь заражения - контактно-половой, значительно реже - контактнобытовой. Инфекция эндемична в странах с жарким климатом (в ЮгоВосточной Азии, Центральной и Южной Америке), единичные случаи встречаются повсеместно. Восприимчивость населения всеобщая.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - гной из бубонов, биоптат пораженных лимфатических узлов. Проводят микроскопию мазков-отпечатков, выделяют возбудителя на культурах клеток и куриных эмбрионах. При серологическом методе определяют АТ в реакции микроиммунофлюоресценции. Аллергической пробой устанавливают наличие ГЗТ к АГ возбудителя (внутрикожной пробой Фрея).

Характеристика заболевания

Патогенез. Входные ворота инфекции - слизистые оболочки половых органов, где размножаются хламидии. Затем возбудители проникают в регионарные (обычно паховые) лимфатические узлы.

Клиническая картина. На половых органах появляются язвочки. Воспаленные лимфатические узлы вскрываются с образованием свищей с гнойным отделяемым. Через несколько месяцев развиваются деструктивные изменения в окружающих тканях - проктиты, абсцессы прямой кишки.

Иммунитет. После перенесенного заболевания возникает стойкий иммунитет.

Лечение. Антибиотикотерапия препаратами тетрациклического ряда и макролидами.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики инфекций, передаваемых половым путем.

10.5.7. ВОЗБУДИТЕЛИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ МИКОПЛАЗМОЗОВ И УРЕАПЛАЗМОЗА

Характеристика возбудителей

К возбудителям урогенитальных микоплазмозов относят *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma fermentans* (характеристика возбудителей представлена в главе 13).

Эпидемиология. Источник инфекции - инфицированный человек. Микоплазмы, вызывающие урогенитальные заболевания, передаются половым путем. Возможен вертикальный путь передачи, а также инфицирование плода во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути.

Микробиологическая диагностика. Исследуемые материалы - соскобы со слизистых оболочек уретры, влагалища, мочи. Возможен бактериологический метод исследования. Принято считать, что микоплазмы причастны к развитию воспалительного процесса, если их титр в исследуемых пробах превышает 10^4 КОЕ/мл. АГ микоплазм можно обнаружить в РИФ (прямой). Для определения АТ в сыворотке крови используют серологические методы исследования - РПГА и ИФА. Также возможна постановка ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Входные ворота инфекции - слизистые оболочки урогенитальной системы.

Клиническая картина. Поражаются уретра, влагалище и другие органы мочеполовой системы. Микоплазмы выявляют у 5-15% здоровых людей. При воспалительных заболеваниях урогенитальной системы микоплазмы обнаруживают в 60-90% случаев.

Иммунитет. Иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. Гуморальные АТ, образующиеся в низких титрах, не являются протективными.

Лечение. Применяют антибиотики: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики.

10.6. УСЛОВНО ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Условно патогенные (оппортунистические) микроорганизмы - большая группа возбудителей, оказывающих патогенное воздействие на макроорганизм только в том случае, если они проникают в его внутреннюю среду в больших количествах на фоне резкого снижения его защитных сил (резистентности).

Большинство видов условно патогенных микроорганизмов - нормальные обитатели кожи и слизистых оболочек организма человека, не оказывающие вредного воздействия. Но они могут вызывать гнойно-воспалительные процессы в тех случаях, когда создаются условия для их интенсивного размножения в различных органах человеческого организма при резком снижении естественной сопротивляемости макроорганизма. Такие заболевания называют *оппортунистическими инфекциями*. Людей со сниженной иммунологической реактивностью (сниженным иммунитетом) называют *иммунокомпрометированными хозяевами*. Это состояние может быть вызвано длительным хроническим заболеванием (диабетом, хронической пневмонией, хроническим пиелонефритом и др.), обширным хирургическим вмешательством, онкологическими заболеваниями, врожденными иммунодефицитами и другими причинами.

Микроорганизмы-оппортунисты могут также вызвать заболевание у здорового человека при условии их попадания в нетипичные для обитания биотопы или в стерильные в норме органы и ткани.

Условно патогенные микроорганизмы вызывают гнойно-воспалительные процессы различной локализации. Клиническая картина заболевания (отита, перитонита, пневмонии, пиелонефрита, цистита, холецистита, сепсиса и др.) часто определяется локализацией воспалительного процесса, а не видом микроорганизма. В связи с этим методы микробиологической диагностики особенно важны и помогают поставить корректный клинический диагноз.

10.6.1. СТАФИЛОКОККИ

Характеристика возбудителей

Стафилококки - грамположительные кокки, обычно расположенные в микропрепаратах в виде гроздьев винограда.

Таксономия. Стaфилококки относятся к роду *Staphylococcus*. Наиболее часто возбудителями инфекций человека являются *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *S. epidermidis* (эпидермальный стафилококк) и *S. saprophyticus* (сапрофитический стафилококк).

Морфология. Все виды стафилококков представляют собой грамположительные кокки, расположенные в мазке обычно несимметричными гроздьями (гроздьями винограда), однако встречаются одиночные и попарно расположенные клетки. Бактерии не образуют спор, не имеют жгутиков, могут образовывать капсулу.

Культивирование и биохимические свойства. Стaфилококки - факультативные анаэробы, хорошо растут на простых питательных средах. На плотных средах образуют гладкие, выпуклые, обычно пигментированные колонии. Селективные среды для стафилококков - желточно-солевой агар или солевой агар с маннитом (среда № 10), которые содержат 8-10% натрия хлорида. Стaфилококки имеют высокую биохимическую активность, обладают сахаролитическими и протеолитическими ферментами.

Антигенная структура стафилококков сложная. Известно около 30 АГ, представляющих собой белки, пептидогликан и тейхоевые кислоты.

Факторы патогенности. Стафилококки имеют различные факторы патогенности: плазмокоагулазу, адгезины, протеин А, гиалуронидазу, гемолизины, фибринолизин, энтеротоксины, ДНКазу, лейкоцидины, лецитовителлазу, α -токсин, эксфолиатины, энтеротоксины и др.

Резистентность. Стафилококки относительно устойчивы в окружающей среде: малочувствительны к солнечному свету, высушиванию, нагреванию до температуры 70-80 °С. Могут также вырабатывать β -лактамазу - фермент, разрушающий β -лактамное кольцо антибиотиков, что делает невозможным использование антибактериальных препаратов этой группы (пенициллинов, цефалоспоринов и др.) для лечения стафилококковых инфекций.

Стафилококки - санитарно-показательные микроорганизмы для оценки микробиологической чистоты воздуха помещений (операционных, палат).

Эпидемиология. Стафилококки широко распространены у людей и являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек носоглотки, кишечника, влагалища и других органов здорового человека. Источники инфекции - больные люди или бактерионосители. Восприимчивость к стафилококковым инфекциям у людей с нормальным иммунитетом довольно низкая.

Микробиологическая диагностика. Для постановки диагноза применяют бактериоскопический и бактериологический методы диагностики. Материалы для исследования - гной, кровь, отделяемое раны, моча, мокрота, спинномозговая жидкость и другие материалы от пациентов, а также смывы с аптечной посуды, рук персонала, лекарственные средства. Для видовой идентификации стафилококков определяют их способность синтезировать плазмокоагулазу, гемолизины, а также ферментировать маннит и глюкозу в анаэробных условиях, чувствительность к антибиотику новобоцину. В некоторых случаях ставят тесты для определения ДНКазы и α -токсина. Поскольку стафилококки - представители нормальной микрофлоры организма человека, при исследовании образцов, взятых от больных, необходимо использовать количественные методы исследования. Для назначения адекватного лечения обязательно определение чувствительности выделенных стафилококков к антибиотикам. В редких случаях для диагностики применяют серологическое исследование.

Характеристика заболевания

Патогенез. Поскольку стафилококки, как и другие условно патогенные микроорганизмы, не обладают органным тропизмом, они могут вызывать гнойно-воспалительные процессы в различных органах. В настоящее время известно около 120 клинических форм проявления стафилококковых инфекций, которые носят местный, системный или генерализованный характер. К ним относятся гнойно-воспалительные болезни кожи и мягких тканей (фурункулы, абсцессы, пиодермии и др.), поражения глаз, уха, носоглотки, урогенитальной, пищеварительной систем (ПТИ) и других органов. Многие из них возникают в результате гематогенного (с кровью) или лимфогенного (с лимфой) распространения стафилококков нормальной микрофлоры по организму.

Клиническая картина. Клиническая картина заболевания определяется локализацией воспалительного процесса.

Лечение. Лечение назначают по результатам определения чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам (антибиотикограммы). В случаях тяжелых стафилококковых инфекций, не поддающихся лечению антибиотиками, используют *антитоксическую противостафилококковую гипериммунную плазму* или *противостафилококковый гомологичный иммуноглобулин человека*, которые получают из крови доноров-добровольцев, иммунизированных адсорбированным стафилококковым анатоксином. Хронические рецидивирующие инфекции стафилококковой этиологии можно лечить *убитой стафилококковой вакциной*. Местно при гнойно-воспалительных процессах можно

назначать *стафилококковый бактериофаг* или *поливалентный пиобактериофаг*, который содержит смесь фаголизатов стафилококков, стрептококков, протеев, синегнойной и кишечной палочек, а также клебсиелл пневмонии (описание этих бактерий см. ниже).

Иммунитет. Иммунитет после стафилококковых инфекций ненапряженный, непродолжительный.

Профилактика. Стафилококковый анатоксин или ассоциированную стафило-протейно-синегнойную вакцину иногда применяют для активной иммунизации плановых хирургических больных и беременных.

10.6.2. СТРЕПТОКОККИ

Характеристика возбудителей

Стрептококки - многочисленная группа грамположительных кокков, различающихся по форме и взаимному расположению клеток.

Таксономия. Род стрептококков (*Streptococcus*) включает более 50 видов, среди которых есть представители нормальной микрофлоры человеческого тела и возбудители тяжелых инфекционных болезней человека. Наибольшее значение в патологии человека имеют *S. pyogenes* (пиогенный, или гноеродный, стрептококк) и *S. pneumoniae* (пневмококк).

Морфология. *S. pyogenes* и большинство других видов стрептококков представлены мелкими грамположительными шаровидными клетками, расположенными цепочками или попарно; спор и жгутиков у них нет. Большинство штаммов стрептококков имеют капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты. Пневмококки - грамположительные диплококки (расположены попарно), обычно ланцетовидной формы (клетки слегка вытянуты, а не соприкасающиеся части бактерий имеют заостренную форму). Образуют полисахаридную капсулу, позволяющую типировать их специфическими сыворотками. Пневмококки, как и другие стрептококки, неподвижны, спор не образуют.

Культивирование и биохимические свойства. Стрептококки¹ - факультативные анаэробы. Некоторые (капнофилы) виды нуждаются в 5-10% CO₂ при культивировании. Они требовательны к питательным средам: растут на средах, обогащенных углеводами, кровью, сывороткой, асцитической жидкостью. На плотных средах обычно образуют очень мелкие сероватые колонии. По характеру роста на кровяном агаре стрептококки подразделяют на α-гемолитические (зеленящие), β-гемолитические (вызывают полный гемолиз) и негемолитические. *S. pyogenes* образуют колонии в виде капелек росы, окруженных зонами полного гемолиза, поэтому их называют β-гемолитическими стрептококками.

Пневмококки хорошо растут на кровяных и сывороточных средах в CO₂-атмосфере; на кровяном агаре образуют зоны зеленящего гемолиза (α-гемолиз). При культивировании на искусственных питательных средах теряют капсулу. К пневмококкам чувствительны белые мыши, поэтому для диагностики пневмококковых инфекций применяют биологический метод исследования - выделение культуры пневмококков на лабораторных животных.

Биохимическая активность стрептококков и пневмококков относительно низкая. При их идентификации учитывают тип гемолиза на кровяном агаре, чувствительность *S. pyogenes* к бацилларину. Для дифференциации пневмококков от других α-гемолитических стрептококков учитывают чувствительность *S. pneumoniae* к оптохину и желчи.

¹ Здесь и далее пневмококки и другие стрептококки описаны отдельно.

Антигенная структура. Согласно классификации Р. Лансфилд, стрептококки по строению группоспецифического АГ клеточной стенки делятся на 20 групп (от А до Н и от К до V). *S. pyogenes* относится к группе А. Пневмококки по Р. Лансфилд не классифицированы, но по капсулльному АГ они подразделяются на 85 сероваров.

Факторы патогенности. Пиогенные стрептококки имеют большой набор факторов вирулентности: капсулу, фимбрии, белок M, участвующий в адгезии стрептококков и препятствующий фагоцитозу. Вирулентность стрептококков также определяют ферменты агрессии: стрептокиназа (фибринолизин), стрептодорназа (ДНКаза и пептидаза C5a), гиалуронидаза, эритрогенины, O- и S-стрептолизины и др. Стрептококки также могут продуцировать пирогенные экзотоксины, а лизогенные культуры *S. pyogenes* выделяют эритрогенный токсин, играющий ведущую роль в развитии скарлатины (см. выше, в разделе «Респираторные инфекции»).

Тейхоевые и липотеихоевые кислоты клеточной стенки пневмококков выполняют функцию адгезинов, а холинсвязывающие белки и капсула - антифагоцитарных факторов. Пневмококки также продуцируют НА, гиалуронидазу, протеазы, пневмолизин.

Резистентность. Резистентность стрептококков в окружающей среде относительная: они устойчивы к высушиванию, долго сохраняются в замороженном состоянии, но чувствительны к дезинфектантам и многим антибиотикам, кроме аминогликозидов и большинства фторхинолонов.

Пневмококки малоустойчивы в окружающей среде, мгновенно погибают при кипячении. Обладают природной устойчивостью к полимиксину и многим аминогликозидам.

Эпидемиология. Стрептококки - нормальные обитатели верхних дыхательных путей и кожи здоровых людей. Основные источники инфекции - больные и выздоравливающие люди после острой стрептококковой инфекции, например, скарлатины (см. подраздел 10.2.2). Ведущий путь заражения - воздушно-капельный. Однако возможны контактный и кровяной пути инфицирования. Восприимчивость человека к стрептококкам довольно высока, особенно детей и подростков.

Источники инфекции при пневмококковых инфекциях - больные и бактерионосители. Пневмококки передаются преимущественно воздушно-капельным путем. Наиболее чувствительны к ним дети, пожилые люди, пациенты с нарушениями иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Применяют бактериоскопический (ориентировочный), бактериологический и серологический методы. Выбор материала для исследования - гноя, крови, мочи, мокроты, мазка из зева, спинномозговой жидкости и др. - определяется клинической картиной заболевания. Бактериоскопия материала, в норме содержащего стрептококки (мазка из зева, мокроты), не имеет диагностического значения. Серологический метод обычно применяют при хронических стрептококковых инфекциях. Обнаружение нарастания титров АТ к O-стрептолизину и стрептокиназе в парных сыворотках при острых инфекциях также позволяет подтвердить стрептококковую этиологию заболевания. При диагностике инфекций, вызванных пневмококками, применяют биопробу на белых мышах (биологический метод исследования).

Характеристика заболевания

Патогенез. Наиболее патогенны для человека β -гемолитические стрептококки группы А - *S. pyogenes*.

Клиническая картина. *S. pyogenes* вызывают у человека гнойные инфекции кожи, дыхательных путей, почек и других органов: скарлатину, рожу, ангину, синусит, импетиго (гнойничковое заболевание кожи), острый гломерулонефрит, послеродовой сепсис, хронический тонзиллит, нагноение ран, ревматизм и др. Острые стрептококковые инфекции могут приводить к опасным осложнениям со стороны суставов (артриту), сердца (подострому эндокардиту), почек.

Пневмококки вызывают главным образом инфекции дыхательных путей (пневмонии, бронхиты и др.), гнойный менингит, отит (воспаление среднего уха).

Иммунитет. Иммунитет после стрептококковых инфекций нестойкий и непродолжительный. Исключением является скарлатина, после которой развивается напряженный антитоксический иммунитет (см. выше). После пневмококковых инфекций иммунитет также ненапряженный.

Лечение. Применяют антибиотики. Иногда назначают поливалентный пиобактериофаг.

Профилактика. Специфическую профилактику стрептококковых инфекций не применяют. Для профилактики инфекций, вызванных пневмококками, разработана поливалентная полисахаридная пневмококковая вакцина.

10.6.3. ПСЕВДОМОНАДЫ Характеристика возбудителей

Псевдомонады - неферментирующие оксидазоположительные грамотрицательные бактерии, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания различной локализации с разнообразными клиническими проявлениями.

Таксономия. Псевдомонады относятся к роду *Pseudomonas*, типовой вид - *P. aeruginosa* (синегнойная палочка).

Морфология. *P. aeruginosa* - грамотрицательные подвижные палочки, которые не имеют спор, часто образуют капсулу.

Культивирование и биохимические свойства. Синегнойные палочки - облигатные аэробы, обладают цитохромоксидазой. Хорошо растут на простых питательных средах, выделяя пигмент пиоцианин, окрашивающий питательную среду в сине-зеленый цвет. Возможно также образование пигментов других цветов (желтого, черного или красного). При росте на питательных средах псевдомонады часто выделяют ароматические углеводороды, придающие культуре бактерий характерный сладковатый запах жасмина, сирени или карамели. Бактерии обладают термофильностью: могут расти при температуре 42 °C.

Псевдомонады имеют протеолитические ферменты, окисляют, а не ферментируют углеводы, поэтому они относятся к группе неферментирующих бактерий. Продуцируют вещества, обладающие бактерицидными свойствами, - бактериоцины (пиоцины).

Антигенная структура. Синегнойные палочки имеют Ои Н-антигены; антигенными свойствами также обладают токсины, адгезины, пили и некоторые ферменты, выделяемые этими бактериями.

Факторы патогенности. *P. aeruginosa* имеют разнообразные факторы вирулентности: адгезины, эндо- и экзотоксины, ферменты агрессии (гемолизины, NA, протеазу, эластазу, лейкоцидины и др.).

Резистентность. Бактерии *P. aeruginosa* чувствительны к высушиванию, действию хлорсодержащих дезинфицирующих препаратов и легко инактивируются при кипячении и автоклавировании. Обладают довольно высокой жизнеспособностью: могут расти в дистиллированной воде и размножаться в растворах антисептиков (например, в фурацилине). Об этом следует помнить при приготовлении растворов для инъекций и других лекарственных форм на основе дистиллированной воды. *P. aeruginosa* обладают природной устойчивостью к антибиотикам, связанный с плохой проницаемостью наружной мембранны клеточной стенки из-за врожденного дефекта поринов, а также могут приобретать резистентность благодаря продукции β-лактамаз.

Эпидемиология. Заболевание синегнойной этиологии может развиться в результате аутоинфицирования (эндогенного заражения) или экзогенно. Источники инфекции - больные люди или бактерионосители, а также различные естественные природные резервуары и объекты внешней среды, в том числе помещения стационаров и аптек. Механизмы и пути

заражения могут быть различными: возможны контактный, респираторный, кровяной или фекально-оральный механизмы заражения. *Синегнойные палочки* - частая причина внутрибольничных инфекций.

Синегнойная инфекция может возникнуть как у иммунодефицитных людей с тяжелой сопутствующей патологией (диабетом, ожоговой болезнью, лейкозом, муковисцидозом, иммуносупрессией при онкологических заболеваниях или после трансплантации органов), так и на фоне нормальной иммунологической реактивности организма.

Микробиологическая диагностика. Исследуемый материал берут в зависимости от локализации воспалительного процесса и симптомов болезни. При бактериологическом исследовании чистую культуру выделенных бактерий идентифицируют по биологическим свойствам. Обязательно определяют антибиотикограмму. Для внутривидовой идентификации бактерий проводят серотипирование, пиоцинотипирование, фаготипирование псевдомонад. Применяют также серологические методы исследования (РП, РПГА, РСК).

Характеристика заболевания

Патогенез. Синегнойные палочки прикрепляются к различным клеткам организма с помощью пилей, продуцируют токсины и ферменты агрессии. От фагоцитоза бактерии защищены капсулоподобной слизью.

Клиническая картина. Синегнойные палочки вызывают у человека гнойно-воспалительные заболевания с различной клинической картиной: ожоговую болезнь, осложнения послеоперационных ран, эндокардиты, остеомиелиты, пневмонии, менингиты, абсцессы мозга, сепсис и др. Их часто выделяют из очагов воспаления в ассоциациях с другими условно патогенными бактериями.

Иммунитет. Иммунитет малоизучен.

Лечение. Применяют антибиотики с учетом чувствительности бактерий к ним. Также назначают *антисинегнойный гетерологичный иммуноглобулин*, *антисинегнойную гипериммунную плазму человека*, *бактериофаг* *тиоцианеус* или *поливалентный жидкий тиобактериофаг*.

Профилактика. Разработана *ассоциированная вакцина*, включающая АГ синегнойной палочки, протея и стафилококка. Эффективная стерилизация, дезинфекция и антисептика, а также соблюдение правил асептики являются основными мерами неспецифической профилактики синегнойной инфекции в стационаре. План профилактических мероприятий обязательно должен включать контроль за обсемененностью внешней среды (воздуха, различных предметов, инструментов и аппаратуры), соблюдение правил личной гигиены.

10.6.4. НЕСПОРООБРАЗУЮЩИЕ АНАЭРОБЫ Характеристика возбудителей

Неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы - грамотрицательные (бактероиды, порфиromонады, превотеллы, фузобактерии и др.) и грамположительные (актиномицеты, пептококки, пептострептококки и др.) палочко- и кокковидные бактерии с разнообразными биологическими свойствами. Они составляют обширную группу облигатных анаэробов, входящих в различные таксономические категории. Наиболее типичными и часто выделяемыми видами неспорообразующих анаэробов являются бактероиды и порфиromонады.

Таксономия. Неспорообразующие анаэробы относятся к различным таксономическим группам. Типовые виды бактероидов - *Bacteroides fragilis*, порфиromонад - *Porphyromonas asaccharolytica*, превотелл - *Prevotella melaninogenica*.

Морфология. Бактероиды, превотеллы и порфиromонады - мелкие грамотрицательные бактерии, часто плеоморфные, т.е. в микропрепаратах могут иметь вид палочек, кокков, могут обнаруживаться в цепочках из клеток. Они неподвижны, не образуют спор, могут иметь капсулу.

Культивирование и биохимические свойства. Бактероиды, превотеллы и порфиromонады - строгие анаэробы, культивируются на сложных обогащенных питательных средах с добавлением крови, гемина, витаминов К и В₁₂. Рост бактероидов можно стимулировать добавлением 20% желчи, тогда как превотеллы, напротив, в присутствии желчи перестают расти. Через 2-7 сут инкубирования (иногда до 14 дней, в зависимости от вида бактерий) при температуре 37 °C образуют мелкие слизистые колонии с зонами гемолиза или без них. У превотелл и порфиromонад колонии имеют темно-коричневый, иногда черный пигмент, при этом культуры порфиromонад приобретают резкий, неприятный запах.

Описываемые бактерии обладают различной степенью ферментативной активности. Результатом их жизнедеятельности является продукция летучих жирных кислот: уксусной, янтарной, масляной и др. Обнаружение продуктов метаболизма неспорообразующих анаэробов в виде летучих жирных кислот лежит в основе метода экспрессдиагностики анаэробной инфекции с помощью газожидкостной хроматографии.

Антигенная структура. Имеются белковые видоспецифические АГ наружной мембранны клеточной стенки, а также капсульные АГ, обнаруженные только у *B. fragilis*. У других видов неспорообразующих анаэробов антигенные свойства изучены недостаточно.

Факторы патогенности. Антифагоцитарные факторы: капсула, слабый эндотоксин, ферменты агрессии - НА, гиалуронидаза, фибринолизин. У порфиromонад обнаруживают адгезины, коллагеназу, эндотоксин, а у превотелл - эндотоксин и фосфолипазу А.

Резистентность. Являясь строгими анаэробами, эти бактерии очень быстро погибают при контакте с кислородом атмосферного воздуха. Именно поэтому при исследовании следует исключать контакт образцов с воздухом на всех этапах взятия, транспортировки и исследования материала. Особенностью бактероидов является их природная устойчивость к аминогликозидам вследствие плохой проницаемости их клеточной стенки. Кроме того, бактероиды, порфиromонады и превотеллы обычно устойчивы к β-лактамным антибиотикам, поскольку производят β-лактамазы.

Эпидемиология. Неспорообразующие анаэробы - представители нормальной микрофлоры человека, в норме обнаруживаются на слизистых оболочках ротовой полости (*Porphyromonas gingivalis*, *P. oralis*), толстой кишки (*B. fragilis*), а также в половых органах у женщин. В больших количествах выделяются с фекалиями здоровых людей. Заболевания чаще вызываются собственными бактериями за счет эндогенного инфицирования, например, при хирургических полостных операциях (на кишечнике) или при снижении защитных сил организма.

Микробиологическая диагностика. Применяют бактериоскопический (ориентировочный) и бактериологический методы. Материалы для исследования - гной, пораженные ткани, кровь в зависимости от клинической симптоматики. В связи с тем что культивирование анаэробов является трудоемким и дорогостоящим исследованием, разработаны методы экспресс-диагностики, не требующие их выращивания: газожидкостная хроматография, основанная на обнаружении метаболитов (летучих жирных кислот), а также лазерная флюоресцентная диагностика, позволяющая выявить свечение порфиринов бактерий при различных длинах волн.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Неспорообразующие анаэробы вызывают разнообразные гнойно-воспалительные процессы в челюстно-лицевой области, легких и печени, поражают

мочеполовую систему, опорно-двигательный аппарат, вызывают аппендицит, перитонит, сепсис. Обычно это смешанные инфекции, вызываемые ассоциациями различных видов анаэробов или анаэробов с аэробами.

Иммунитет. Иммунитет малоизучен.

Лечение. Применяют антибиотики. Препаратами выбора являются метронидазол, клиндамицин, имипенем.

Профилактика. Профилактику не применяют. Для неспецифической профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в целях поддержания иммунитета рекомендуют назначать иммуномодуляторы.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Отметьте заболевания, возбудитель которых переносится вшами:

- а) эпидемический сыпной тиф;
- б) эндемический возвратный тиф;
- в) эпидемический возвратный тиф;
- г) эндемический сыпной тиф.

2. Назовите заболевание, при диагностике которого ставят пробу Манту.

3. Отметьте заболевания, которые передаются фекально-оральным путем:

- а) брюшной тиф;
- б) холера;
- в) шигеллез;
- г) сыпной тиф.

4. Назовите заболевания, для профилактики которых используют препарат АКДС.

5. Назовите методы исследования, используемые для обследования населения на сифилис.

6. Перечислите причины формирования устойчивости псевдомонад к антибиотикам.

7. Отметьте возбудителей, токсины которых поражают нервную систему:

- а) *C. botulinum*;
- б) *B. fnthracis*;
- в) *C. tetani*;
- г) *V. cholerae*.

8. Отметьте возбудителей, которые вызывают заболевания, передаваемые половым путем:

- 1) *T. pallidum*;
- 2) *N. gonorrhoeae*;
- 3) *C. trachomatis*;
- 4) *B. pertussis*.

9. Назовите фермент, который используют для видовой идентификации стафилококков.

ГЛАВА 11. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

11.1. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В вирусологии используют вирусоскопический, вирусологический, серологический и молекулярно-генетический методы диагностики.

Вирусоскопический метод - микроскопическое обнаружение вирусов в исследуемом материале. Вследствие малых размеров вирусы исследуют с помощью электронной микроскопии. Световую микроскопию вирусов из-за их малых размеров не применяют (кроме самого крупного вируса натуральной оспы, который после серебрения по Морозову разбухает в виде отдельных точек). С помощью светового микроскопа можно выявить только внутриклеточные включения, образующиеся в пораженных клетках.

Вирусологический метод заключается в выделении вирусов из исследуемого материала путем заражения лабораторных животных, куриных эмбрионов или культур клеток с последующими их индикацией и идентификацией. Индикацию вирусов проводят по изменениям в биологической модели или по способности вирусов, имеющих гемагглютинины, склеивать эритроциты (реакции гемагглютинации). Индикацию вирусов в культуре клеток проводят по цитопатическому действию, образованию внутриклеточных включений, бляшкообразованию, гемадсорбции, отсутствию изменения окраски индикатора.

Вирусы идентифицируют с помощью ПЦР и серологических реакций (РНГА, РТГА, РН, ИФА, РИФ, РСК и др.). Аналогичные серологические реакции применяют для выявления антител в сыворотке больного (серологический метод).

11.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

11.2.1. ВОЗБУДИТЕЛИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Энтеровирусная инфекция - группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых кишечными вирусами (энтеровирусами), характеризуемых лихорадкой и полиморфизмом клинических симптомов, обусловленных поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мышечной системы, легких, печени, почек и других органов.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Энтеровирусы (от греч. *enteron* - «кишка») - вирусы, относящиеся к роду *Enterovirus*, семейству *Picornaviridae*. Род подразделяется на пять видов, в него входят возбудители полиомиелита - представители вида *Polioviruses* и возбудители энтеровирусных инфекций: вирусы *Коксаки A* и *B*, *ECHO enteroviruses* типов 68, 69, 70, 71 и др.

Морфология и химический состав. Энтеровирусы - мелкие, простоорганизованные вирусы сферической формы, диаметром 17-30 нм. Геном представлен одноцепочечной плюснитевой РНК, обладающей инфекционной активностью. РНК заключена в капсид, построенный по кубическому типу симметрии. Капсид состоит из 60 субъединиц, каждая из которых состоит из 4 белков.

Культивирование. Энтеровирусы не культивируются в куриных эмбрионах, не обладают гемагглютинирующими свойствами. Большинство энтеровирусов (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых культурах клеток из тканей человека и приматов. Размножение вирусов сопровождается цитопатическим эффектом. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки. Вирусы Коксаки А и В культивируют, заражая мышей.

Антигенная структура. Энтеровирусы имеют общие для всего рода групповые и типоспецифические АГ.

Резистентность. Энтеровирусы устойчивы в широком диапазоне рН - от 2,5 до 11,0. Длительно (месяцами) сохраняются в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода. Многие дезинфицирующие (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества) малоэффективны в отношении энтеровирусов. Вирусы чувствительны к действию УФ-лучей, высушиванию, окислителям, формалину. При нагревании до 50 °C гибнут в течение 30 мин, а при кипячении - в течение нескольких секунд.

Восприимчивость животных. Энтеровирусы различаются по патогенности для лабораторных животных. Вирусы *ECHO* не патогенны для всех видов лабораторных животных.

Эпидемиология. Заболевания, вызываемые энтеровирусами, распространены повсеместно, отличаются массовым характером с преимущественным поражением детей. Источники инфекции - больные люди и вирусоносители. Из организма больного возбудители выделяются с носоглоточной слизью в первые 1-2 нед, обусловливая воздушно-капельный путь передачи, а также с фекалиями. Из организма вирусоносителя возбудители выделяются с фекалиями.

Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, через мух. Эпидемические вспышки энтеровирусных инфекций регистрируют в течение всего года, но наиболее часто - в летние месяцы.

Микробиологическая диагностика. Проводят вирусологическое и серологическое исследования. Вирус выделяют из спинномозговой жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки, заражая культуры клеток почек обезьян и мышей. Идентификацию вируса проводят в РСК, РН, ИФА. Серодиагностику осуществляют определением в парных сыворотках крови нарастания титра АТ, используя РСК, РН, ИФА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Возбудители инфекции проникают в организм человека через слизистые оболочки носоглотки и тонкой кишки, размножаются в их эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах, затем попадают в кровь. Последующее распространение вирусов определяется их свойствами и состоянием больного.

Клиническая картина. Энтеровирусы вызывают заболевания, характеризуемые многообразием клинической картины, так как могут поражать различные органы и ткани: ЦНС (полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания, менингит, энцефалит); поперечно-полосатую мускулатуру (миокардит, миалгии); органы дыхания (острые заболевания дыхательных путей); пищеварительную систему (гастроэнтерит); кожные и слизистые покровы (высыпания, герпетическую ангину, конъюнктивит).

Иммунитет. После перенесенной энтеровирусной инфекции формируется стойкий, но типоспецифический иммунитет.

Профилактика. Поскольку иммунитет при инфекциях *ECHO* и *Коксаки* является типоспецифическим, создание вакцин из многих типов вирусов является трудноосуществимой задачей. Именно поэтому основная профилактика связана с мероприятиями санитарного характера.

11.2.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ПОЛИОМИЕЛИТА

Полиомиелит - острое лихорадочное заболевание, иногда сопровождаемое поражением серого вещества (от греч. *polios* - «серый») спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые параличи и парезы мышц нижних и верхних конечностей, туловища.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Poliovirus*.
полиомиелита относятся к

Морфология и основные свойства вирусов. Полиовирусы - типичные энтеровирусы. Различают три серотипа внутри вида - 1, 2, 3, не формирующие перекрестного иммунитета. Вирусы размножаются в культурах клеток человеческого или обезьяньего происхождения.

Микробиологическая диагностика. Проводят вирусологическое, серологическое исследования и ПЦР. Материалы для вирусологического метода - фекалии, отделяемое носоглотки, при летальных исходах - кусочки головного и спинного мозга, лимфатические узлы. Материал для исследования после взятия следует транспортировать в лабораторию в замороженном виде. Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения исследуемым материалом культуры клеток. О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию. Идентифицируют (типируют) выделенный вирус с помощью типоспецифических сывороток в реакции нейтрализации в культуре клеток. Дифференциацию диких патогенных штаммов от вакцинальных, выделяющихся от людей, иммунизированных живой полиомиелитной вакциной, проводят с помощью ИФА и ПЦР.

Серодиагностика основана на определении нарастания титра АТ в парных сыворотках больных с применением эталонных штаммов вириуса в качестве диагностикума.

Характеристика заболевания

Патогенез. Восприимчивость человека к вириусам полиомиелита высокая. Источник инфекции - человек. Основной механизм передачи - фекально-оральный, возможен воздушно-капельный путь передачи. Входные ворота - слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительной системы. Первичная репродукция вириусов происходит в слизистых оболочках полости рта, глотки, тонкой кишки, в лимфатических узлах глоточного кольца и пейеровых бляшках тонкой кишки. Это обуславливает обильное выделение вириусов из носоглотки и с фекалиями еще до появления клинических симптомов болезни. Из лимфатической системы вириусы проникают в кровь (виремия), а затем попадают в ЦНС, где избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). Наиболее чувствительны клетки передних рогов спинного мозга, деструкция которых вызывает параличи.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается в среднем 7-14 дней. Различают четыре клинические формы полиомиелита: *паралитическую*, *асептический менингит*, *легкую клиническую форму* без параличей, *инаппаратную инфекцию* без клинически выраженных симптомов. Заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания, головных болей, рвоты, болей в горле, кишечного расстройства. Паралитическую форму чаще вызывает вириус полиомиелита серотипа 1, инаппаратную форму - вириус полиомиелита серотипа 2.

Иммунитет. После перенесенной болезни остается пожизненный типоспецифический иммунитет, определяющийся в основном наличием вириуснейтрализующих АТ, среди которых важная роль принадлежит местным секреторным АТ слизистых оболочек глотки и кишечника (местный иммунитет). Эффективный местный иммунитет играет важнейшую роль в прерывании передачи диких вириусов и способствует вытеснению их из циркуляции. Пассивный транспланационный иммунитет сохраняется в течение 3-5 нед после рождения ребенка.

Лечение - патогенетическое. Для предупреждения возникновения паралитической формы заболевания применяют *нормальный человеческий иммуноглобулин*.

Профилактика. Для профилактики используют как инактивированную, так и живую вакцины. Введение инактивированной вакцины, разработанной американским ученым Д. Солком, индуцирует образование вириуснейтрализующих АТ, препятствующих проникновению вириуса в ЦНС, но не препятствующих размножению вириуса в клетках

слизистой оболочки кишечника. Аттенуированные штаммы вирусов полиомиелита всех трех типов получил в 1956 г. А. Сэбин (США), а в 1958 г. М. П. Чумаков и А. А. Смородинцев разработали первую *опероральную живую культуральную вакцину из трех серотипов штаммов Сэбина*. Вакцину используют для массовой иммунизации детей, она индуцирует образование сывороточных вируснейтрализующих антител, а также секреторных IgA AT в слизистой оболочке тонкой кишки, которые препятствуют циркуляции диких штаммов вируса. Вакцину для сохранения активности следует хранить при температуре 4 °С.

Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-гигиеническим мероприятиям: обеспечению населения доброкачественными водой, пищевыми продуктами; соблюдению личной гигиены; выявлению больных и подозрительных на заболевание.

11.2.3. ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА А

Вирусный гепатит А - острое циклическое инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, характеризуемое синдромом интоксикации, поражением печени и, как правило, заканчивающееся полным выздоровлением при отсутствии хронизации процесса и хронического носительства.

Характеристика возбудителя

Таксономия, морфология и антигенная структура. Вирус гепатита А (ВГА) относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Hepadovirus*. Это РНК-содержащий вирус, простоорганизованный, имеет серотип 1, включающий семь генотипов.

Культивирование. ВГА культивируется, не вызывая цитопатического эффекта в культурах клеток обезьяньего происхождения. Биологической моделью являются обезьяны мarmозетки и шимпанзе.

Резистентность. ВГА устойчив к нагреванию (сохраняется при температуре 60 °С в течение 12 ч, выдерживает режим пастеризации), к низким температурам, сохраняя инфекционную активность при -70 °С. Относительно устойчив во внешней среде (воде, выделениях больных). Сохраняет свою патогенность в пресной и морской воде в течение 3 мес. При pH = 1,0 сохраняет жизнеспособность, в то время как другие пикорнавирусы при этом инактивируются. Инактивируется при кипячении в течение 5 мин, чувствителен к УФ-лучам.

Эпидемиология. Источники инфекции - больные как с выраженным, так и с бессимптомными формами инфекции. Основные пути передачи - водный, алиментарный. ВГА передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах - через игрушки, горшки. Высокая заболеваемость гепатитом А характерна для регионов с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием окружающей среды, плохим водоснабжением и фекальным загрязнением объектов окружающей среды. Наиболее заразны люди за 2 нед до появления желтухи. ВГА обнаруживают в крови за 7-10 дней до появления желтухи. Посттрансфузионный гепатит А встречается редко и возможен в случае переливания крови донора, находящегося в инкубационном периоде заболевания. ВГА способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки.

Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - сыворотка и испражнения. Диагностика основана главным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА. ВГА можно обнаружить в фекалиях методами ПЦР и иммунной электронной микроскопии. Вирусологическое исследование не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

Характеристика заболевания

Патогенез. Первичное размножение ВГА происходит в эндотелии тонкой кишки. Оттуда он попадает в портальный кровоток и печень, т. к. обладает гепатотропизмом. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитотоксического действия, а в результате иммунопатологических механизмов.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца. Начало острое, с повышением температуры тела и явлениями со стороны ЖКТ (тошнотой, рвотой и др.). Возможно появление желтухи на 5-7-й день. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений; у детей до 5 лет - обычно бессимптомное. Продолжительность заболевания - 2-3 нед. Хронические формы не развиваются.

Иммунитет. После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с IgG. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые являются маркерами острого периода заболевания. У детей первого года жизни обнаруживают антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо гуморального, развивается местный иммунитет в кишечнике.

Лечение. Симптоматическое.

Профилактика. Неспецифическая профилактика должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения и условий приготовления пищи. Для специфической пассивной профилактики используют иммуноглобулин по эпидемиологическим показаниям.

11.2.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА Е

Вирусный гепатит Е - острое эндемическое инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, проявляющееся в виде эпидемических вспышек в странах тропического и субтропического поясов, а также в Центральной Азии.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Вирус гепатита Е относится кциальному роду *Hepievirus*.

Морфология. Вирус гепатита Е - простоорганизованный вирус, капсид которого построен по кубическому типу симметрии. Геном вируса представлен плюс-однонитевой РНК.

Эпидемиология. Источники инфекции - больные люди, а также некоторые животные, от которых был выделен вирус. Главный путь передачи инфекции - водный.

Микробиологическая диагностика. Применяют серологический метод. В сыворотке и плазме крови определяют IgG- и IgM-антитела к вирусному гепатиту Е. Применяют ПЦР для определения вирусной РНК в сыворотке крови.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 2 до 6 нед. Заболевание сопровождается умеренным поражением печени, интоксикацией и желтухой. Прогноз, как правило, благоприятный, за исключением беременных, у которых возникают гемморрагический синдром и острая почечная недостаточность; смертность при этом от гепатита Е составляет 16-20%.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Лечение. Симптоматическое.

Профилактика. Беременным рекомендуют введение специфического иммуноглобулина. Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-

гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Создана неживая цельновирионная вакцина.

11.2.5. ВОЗБУДИТЕЛИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ротавирусная инфекция - инфекционное заболевание, вызываемое ротавирусами - возбудителями острых гастроэнтеритов, в основном у новорожденных и детей раннего возраста, характеризуемое диареей и кратковременной лихорадкой.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*, виду *Rotavirus*.

Морфология и культивирование. Ротавирусы имеют сферическую форму, двунитевую фрагментированную РНК и два капсида. Под электронной микроскопией капсиды имеют вид колеса, что послужило основанием для названия вирусов (от лат. *rota* - «колесо»). Культивируют в специальных культурах клеток.

Эпидемиология. Ротавирусный гастроэнтерит высококонтагиозен, распространен повсеместно. Источники инфекции - больные и вирусоносители. Механизм передачи - фекально-оральный. Регистрируются водные, пищевые, внутрисемейные и внутрибольничные вспышки заболеваний.

Микробиологическая диагностика. Вирус обнаруживают в фильтрате кала с помощью иммунной электронной микроскопии, ИФА. В сыворотке крови определяют нарастание титра АТ с помощью ИФА, РСК, РПГА, реакции нейтрализации (РН), РИФ. Возможно применение ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Вирус размножается в слизистой оболочке тонкой кишки, вызывая воспалительный процесс.

Клиническая картина. Заболевание сопровождается диареей, тошнотой, рвотой, болями в животе и мышцах, заканчивается выздоровлением через 5-7 дней.

Лечение. Лечение симптоматическое, направленное на восстановление водно-солевого баланса.

Профилактика. Неспецифическая профилактика основана на соблюдении санитарно-гигиенических правил, санитарных норм водоснабжения и канализации.

11.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

11.3.1. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИППА

Грипп - острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризуемое поражением дыхательных путей, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Симптомы болезни впервые описали Гиппократ и Тит Ливий в 412 г. до н. э.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Вирусы гриппа (*Influenzavirus*) относятся к семейству ортомиксовирусов - *Orthomyxoviridae* (от греч. *orthos* - «прямой, правильный» и *tuxa* - «слизь»). Это РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Семейство включает три рода вирусов гриппа - А, В и С. Наибольшим антигенным разнообразием и эпидемиологической опасностью обладают вирусы гриппа А.

Строение и репродукция вирусов. Вирион имеет сферическую форму с диаметром вирусной частицы 80-120 нм и представляет собой нуклеокапсид, имеющий спиральный тип

симметрии, покрытый липопротеиновой оболочкой (рис. 11.1). Нуклеокапсид вирусов гриппа содержит однонитевую сегментированную минуснитевую РНК (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С - только 7) в комплексе с белком *нуклеопротеином*.

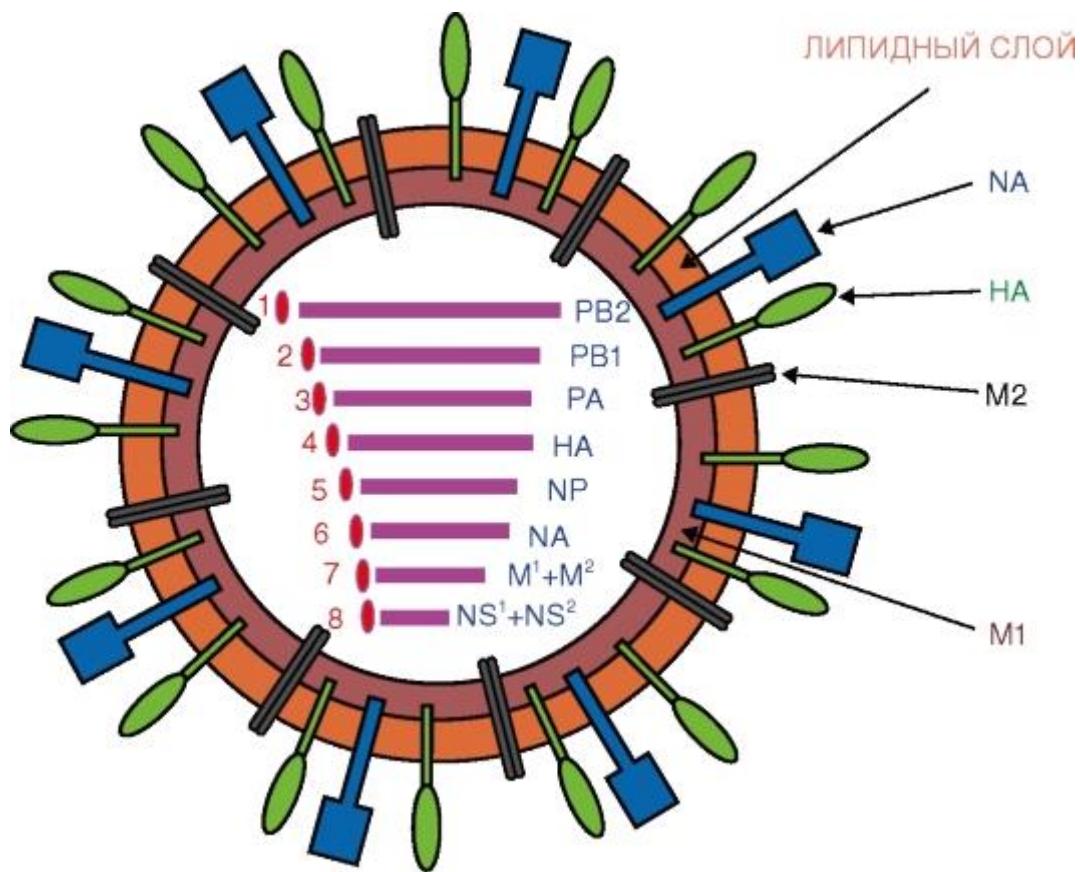


Рис. 11.1. Схема строения вируса гриппа (пояснения см. в тексте)

Первые три сегмента генома кодируют белки полимеразного комплекса, которые участвуют в транскрипции и репликации вирусного генома. Четвертый сегмент вирусной РНК кодирует *гемагглютинин* (НА), участвующий в слиянии вирусной оболочки с клеточной мембраной. Пятый сегмент РНК вируса гриппа кодирует NP-белок. Шестой сегмент у вирусов гриппа А и В кодирует NA. Седьмой сегмент у вируса гриппа А кодирует белки M1 и M2. Белок M1 образует внутренний слой оболочки вириона, а белок M2 формирует канал для транспорта ионов внутрь вирусной частицы. У вирусов гриппа В и С седьмой сегмент кодирует белки BM2 и CM2 соответственно, а также белок M1. Восьмой сегмент кодирует белки NS1 и NS2, защищающие вирусы от воздействия интерферона и участвующие в транспорте нуклеокапсидов из ядра клетки в цитоплазму.

Нуклеокапсид у вирусов гриппа окружен слоем белка M1, составляющим внутренний слой липопротеиновой оболочки. Липопротеиновая оболочка (суперкапсид) имеет клеточное происхождение и несет на своей поверхности шипики, образованные НА и НА. Взаимодействие вирусов гриппа с клеткой начинается со связывания НА с рецепторами, содержащими сиаловую кислоту. Вирус проникает в клетку путем эндоцитоза.

Антигенная структура. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные АГ. Внутренние типоспецифические АГ представлены нуклеопротеином и М-белками. Поверхностные АГ - это НА и НА. АТ к поверхностным АГ обладают защитным действием при гриппе.

Структура поверхностных АГ вирусов гриппа А постоянно изменяется, причем изменения НА и НА происходят независимо друг от друга. В настоящее время известно более 15 подтипов НА и 9 подтипов НА, но эпидемии вызывают только вирусы H1N1, H2N2

и H3N2. Вирус гриппа В более стабилен, хотя имеет несколько разновидностей. Наиболее стабильной антигенной структурой обладает вирус гриппа С.

Изменчивость вирусов гриппа А, приводящая к образованию новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами, которые получили названия «антигенный дрейф» и «антигенный шифт».

Антигенный дрейф - незначительные изменения структуры НА и/или НА, которые происходят часто и обусловлены точечными мутациями в тех участках генома вируса, которые отвечают за синтез и структуру детерминант поверхностных АГ. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые антигенные варианты, обусловливающие периодические эпидемии гриппа, потому что через несколько лет циркуляции любого штамма вируса гриппа среди людей структура его поверхностных протективных АГ изменяется так, что выработанный ранее иммунитет только частично защищает от заболевания.

Антигенный шифт (shift-скакок) - появление новой разновидности НА и/или НА, обусловленное пересортировкой (реассортацией) и полной заменой гена, кодирующего НА или НА определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, происходящих при заражении одной клетки двумя разными вирусами одного и того же рода (например, от человека и от животных). В результате полностью изменяется структура АГ. Если возникший в результате шифта новый штамм вируса гриппа адаптируется к существованию в организме человека, он становится причиной пандемии, так как человеческая популяция не имеет к нему иммунитета.

Эпидемиология. Основной механизм передачи вирусов гриппа - аэрогенный, путь - воздушно-капельный (при кашле, чиханье и т. п.). Также возможна контактная передача (например, при прикосновении к слизистой оболочке носа пальцами, контаминированными вирусом).

Грипп - высококонтагиозное заболевание, часто протекает в виде эпидемий и пандемий. Чаще и тяжелее болеют дети, поскольку они не имеют стойкого противогриппозного иммунитета. Однако смертность выше у взрослых, особенно из так называемых групп риска (пожилых людей, а также пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, лиц с ослабленной резистентностью и т. д.).

Наибольшее эпидемиологическое значение имеют *вирусы гриппа А*: они поражают и людей, и животных (в том числе птиц), вызывают эпидемии и даже пандемии с высокой смертностью. В XX в. наиболее известны были три пандемии гриппа А: в 1918 г. - так называемая испанская [возбудителем был вирус гриппа А (H1N1), погибло более 20 млн человек], в 1957 г. - азиатский грипп [возбудителем стал вирус гриппа А (H2N2), переболело 1,5-2 млрд человек], в 1968 г. - гонконгский грипп [пандемическим штаммом стал вирус гриппа А (H3N2), переболело около 1 млрд человек]. Вирусы гриппа В обычно поражают людей и редко животных, способны вызывать эпидемии, но никогда не вызывали пандемии. Эпидемии гриппа В происходят раз в 3-5 лет. Вирусы гриппа С встречаются редко и обычно вызывают только спорадические заболевания у детей.

В последние годы в эпидемическом процессе одновременно участвуют вирусы гриппа А (H3N2 и H1N1), а также вирус гриппа В. Именно поэтому такие разновидности вирусов включены в состав современных вакцин для профилактики гриппа.

Микробиологическая диагностика. Если целью диагностики является обнаружение возбудителя или его генома, то материалом для исследования служат носоглоточное отделяемое, мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Если цель диагностики заключается в поиске вирусспецифических АТ, то материалом для исследования являются парные сыворотки крови больного.

Вирусные АГ обнаруживают в исследуемом материале с помощью РИФ (прямой и непрямой) и ИФА, а РНК-вирусах - с помощью ПЦР.

Вирусологический метод. Вирусы гриппа можно выделять в курином эмбрионе, в культуре клеток, а также в организме лабораторных животных. Индикацию вирусов проводят в зависимости от лабораторной модели (по гибели, клиническим и патоморфологическим изменениям, ЦПД, образованию бляшек, цветовой пробе, РГА и гемадсорбции). Идентифицируют вирусы по антигенной структуре. Применяют РСК, РТГА, ИФА, реакцию биологической нейтрализации (РБН) вирусов и др.

Серологический метод. Диагноз подтверждают при четырехкратном увеличении титра АТ в парных сыворотках от больного, полученных с интервалом 10-14 дней. Применяют реакцию торможения гемагглютинации (РТГА), РСК, ИФА, РБН. Метод часто используют для ретроспективной диагностики.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 1-2 дня, клинические проявления продолжаются в течение 3-7 дней и через 7-10 дней наступает реконвалесценция. При гриппе А начало болезни острое, у больного обычно наблюдается интоксикация (высокая лихорадка с ознобом, суставные и мышечные боли, сильная головная боль). Вирус гриппа А - нейротропен, поэтому возможно развитие нейротоксикоза, в результате чего может наступить смерть (чаще у детей). Развивается катар верхних дыхательных путей (садящий сухой кашель, боли за грудиной, нарушение фонации, ринит и ринорея). Характерен геморрагический синдром - кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы, повышенная кровоточивость. Опасные осложнения - геморрагическая пневмония и отек легких. Редко (чаще у детей) бывает абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). Осложнения при гриппе проявляются в виде бактериальной суперинфекции. Грипп А также может осложняться нарушениями функций нервной, сердечно-сосудистой систем, печени, почек и др. Грипп В обычно протекает легче, чем грипп А, и может сопровождаться такими симптомами, как конъюнктивит, глазная боль, фотофобия. Кроме того, вирус гриппа В не обладает нейротропностью. Заболевание, вызванное вирусами гриппа С, чаще протекает легко.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет достаточно длительный и прочный, но высокоспецифиченый.

Лечение. В большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптоматического лечения (применяют жаропонижающие, сосудосуживающие, антигистаминные препараты, витамины, иммуномодуляторы, антипротекторы, ингибиторы и т. д.). Противовирусным действием обладает α -интерферон,

препараты которого применяют интраназально. Можно применять индукторы эндогенного интерферона. Для этиотропного лечения в первые 48 ч используют различные противовирусные химиотерапевтические препараты: римантадин (ремантадин♠) (препятствует репродукции только вирусов гриппа А, блокируя ионные каналы белка M2), арбидол - препарат, который действует на вирусы гриппа А и В, ингибиторы нейраминидазы [например, осельтамивир, который связывается со стабильными (консервативными) участками NA, одинаковыми у всех типов вирусов гриппа].

Профилактика. Для неспецифической профилактики гриппа проводят противоэпидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенным и контактным путями (изоляцию больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекцию белья и посуды, ношение марлевых повязок, тщательное мытье рук). Для неспецифической противовирусной профилактики применяют интраназально препараты α -интерферона и оксолина.

Специфическая плановая профилактика состоит в применении вакцин. Вакцинацию проводят не менее чем за месяц до начала эпидемического сезона (в сентябре-октябре), для того чтобы успел сформироваться активный иммунитет. Вакцинация рекомендована, прежде всего, детям, людям из групп высокого риска, персоналу лечебных учреждений. Разработано несколько разновидностей вакцин для профилактики гриппа А и В, изготовленных на основе штаммов, прогностически актуальных в данный эпидемиологический сезон, которые обновляют раз в 2-3 года. В настоящее время в России для профилактики гриппа разрешены к применению живые вакцины, инактивированные цельновирионные вакцины, химические (в том числе полимер-субъединичная) и сплит-вакцины.

11.3.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВОЗБУДИТЕЛИ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аденовирусная инфекция - разновидность ОРВИ, вызываемая аденовирусами.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Семейство *Adenoviridae* включает два рода: *Mastadenivirus* - вирусы млекопитающих (80 видов) и *Aviadenovirus* - вирусы птиц (14 видов). Медицинское значение имеет только первый род.

Морфология и структура вируса. Нуклеокапсид представляет собой сферические частицы диаметром 70-90 нм. Капсид построен по икосаэдрическому типу симметрии. Внешняя оболочка отсутствует. Геном состоит из линейной двунитевой ДНК, которая, связываясь с белками, образует плотную сердцевину вируса.

Аденовирусы разделяют на 7 подгрупп на основе гомологичности их ДНК-геномов. Аденовирусный геном - линейная двунитевая ДНК, кодирующая структурные и неструктурные полипептиды. Репродуктивный цикл аденовирусов может привести либо к лизису клетки, либо к формированию латентной инфекции (в лимфоидных клетках). Некоторые типы аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли у грызунов, но не у людей).

Известно около 100 серотипов у аденовирусов млекопитающих, из которых 49 являются патогенными для человека.

Эпидемиология. Источники инфекции - больные люди с острой или латентной аденовирусной инфекцией. Механизмы распространения - респираторный и контактный. Во внешней среде аденовирусы более устойчивы, чем большинство других вирусов человека. Они выдерживают нагревание до 50 °C, 2 мес сохраняют активность при температуре 4 °C, сохраняются в замороженном состоянии и при лиофилизации, устойчивы при pH = 5,0-9,0. Заболеваемость имеет осенне-зимнюю сезонность. Отмечаются вспышки и спорадическая заболеваемость.

Микробиологическая диагностика. Возможно выделение аденовирусов на культуре клеток человека (эпителиальных). Исследуемые материалы - отделяемое носоглотки, зева, конъюнктивы, фекалии и другие в зависимости от клинической формы болезни. Для идентификации вирусов используют РИФ, ИФА, РИА, РСК, РТГА, РН.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Аденовирусные инфекции достаточно распространены среди людей, $\frac{3}{4}$ которых составляют дети до 14 лет. Клиническая картина аденовирусных инфекций весьма разнообразна. Чаще всего регистрируют ОРВИ, протекающие как гриппоподобные заболевания с осенне-зимней сезонностью. Фарингоконъюнктивиты чаще наблюдают у детей раннего возраста. Максимум заболеваний приходится на теплое время года, так как заболеваемость связана с купанием в естественных и искусственных водоемах.

Возможны также тяжелые инфекции (пневмонии) среди организованных коллективов, например, детских, в среде военнослужащих, особенно новобранцев. Наиболее тяжело протекает аденоовирусная инфекция у больных с иммунодефицитами (энцефалиты).

У детей младшего возраста наблюдаются гастроэнтериты, вызванные аденоовирусами серотипа 38. Иногда аденоовирусы вторично инфицируют лимфатический аппарат кишечника, что вызывает инвагинацию кишечника с последующей его непроходимостью.

К редким аденоовирусным инфекциям относятся менингоэнцефалиты и геморрагические циститы (у детей старшего возраста).

Иммунитет. Перенесенное заболевание оставляет непродолжительный типоспецифический иммунитет, который носит клеточногуморальный характер.

Лечение. Симптоматическое. Применяют а-интерферон, дезоксирибонуклеазу, глазные мази с теброфеном♣, оксолином♣ и другие противовирусные препараты.

ВОЗБУДИТЕЛЬ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Респираторно-синцитиальная инфекция вызывает поражение нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Основной путь передачи - воздушно-капельный.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*, рода *Pneumovirus*.

Антигенная структура. РС-вирус имеет однонитевую спиральную минус-нитевую РНК. Вирионы полиморфны: кроме обычной сферической встречаются и нитевидные формы. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы, отвечающие за связь с рецепторами клетки (гликопротеин G) и слияние с мембранами клетки (гликопротеин F). Гликопротеин F вызывает слияние клеток, в результате чего образуется синцитий. Свое название РС-вирус получил по характерному ЦПД в культуре клеток - образованию симпластов и синцития. НА отсутствует. По специальному поверхностному АГ возможно отличие трех серотипов РС-вируса.

Культивирование. РС-вирус культивируют на перевиваемых культурах клеток и на первичных культурах почек обезьян. В качестве биологической модели используют обезьян.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - отделяемое носоглотки, ткань легких (исследуемый материал нельзя замораживать). В вирусологическом методе используют культуры клеток. Индикацию вирусов проводят по характеру ЦПД - образованию синцития, а идентификацию - с помощью РН, РСК и др. Возможно применение серологического метода, направленного на обнаружение специфического АГ с помощью РИФ, ИФА (экспрессдиагностики); реже, используя РСК, РН, выявляют АТ в сыворотке крови больного. При микроскопическом (гистологическом) исследовании в эпителии слизистой оболочки бронхов обнаруживают многоядерные клетки и синцитий.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек. Инфицирование человека происходит через дыхательные пути. Пути передачи - контактно-бытовой (через руки, белье, другие предметы) и воздушно-капельный (при кашле, чиханье). Заболевание широко распространено (составляет 3-16% в структуре всех ОРВИ). Наиболее опасен РС-вирус для детей первых 6 мес - у них развиваются тяжелые бронхиты и пневмонии. Старшие дети и взрослые болеют нетяжело.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-5 дней. Сначала появляются признаки ОРВИ, а затем трахеобронхита и пневмонии.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается непродолжительный иммунитет. Возможны рецидивы, но с более легким течением.

Лечение. При РС-инфекции применяют иммуномодуляторы и рибавирин.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

ВОЗБУДИТЕЛИ ПАРАГРИППА

Парагрипп - острая инфекционная болезнь, характеризуемая преимущественным поражением верхних дыхательных путей, в основном гортани, и умеренной интоксикацией.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Возбудители относятся к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*.

Антигенная структура. По своей структуре вирусы парагриппа человека не отличаются от других представителей семейства. Они также содержат однонитевую минус-РНК, кодирующую 7 белков. Оболочка имеет гликопротеиновые шипы (HN, F). Нуклеокапсид является внутренним антигеном. Гликопротеиновые шипы являются поверхностными АГ. По антигенам вирусных белков HN, NP, F различают четыре основных серотипа вирусов парагриппа человека (ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3, ВПГЧ-4). Серотипы 1, 2, 3 перекрестно реагируют с АГ к вирусу паротита. У ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3 имеются общие АГ с вирусом эпидемического паротита. НА имеется у всех серотипов, но он отличается по спектру действия.

Культивирование вирусов проводят на первичных культурах клеток.

Эпидемиология. Источники парагриппа - больные люди. Заражение происходит через дыхательные пути. Основной путь передачи - воздушно-капельный, но возможен также и контактно-бытовой. Заболевание широко распространено (чаще от больных выделяют ВПГЧ-1, ВПГЧ-2 и ВПГЧ-3). Почти у всех взрослых обнаруживают АТ к вирусам парагриппа. Сезонности в возникновении парагриппа не отмечает Микробиологическая диагностика. От больного берут слизь или смыв из дыхательных путей, мокроту. Применяют вирусологический метод на культуре клеток. Индикацию проводят по ЦПД вирусов в РГА, но самым важным критерием является феномен гемадсорбции, наиболее выраженный у ВПГЧ-1, ВПГЧ-2 и ВПГЧ-3 (раньше эти вирусы называли гемадсорбирующими). Идентификацию осуществляют с помощью РТГА, РСК, РН. Возможно использование серологического метода как для выявления АГ вируса, так и для обнаружения АТ в парных сыворотках крови больного в РТГА, РСК, РН и других реакциях (ретроспективная диагностика).

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-6 дней. Затем повышается температура тела, появляются общая слабость, насморк, боль в горле, кашель, т.е. специфические симптомы отсутствуют. При тяжелых формах у детей возможно развитие кroupa и пневмонии. У взрослых заболевание обычно протекает как ларингит.

Иммунитет. Иммунитет после перенесенного заболевания непрочный и непродолжительный, и хотя он типоспецифичен, возможны реинфекции теми же типами.

Лечение. Помимо симптоматической терапии, возможно использование арбидола, а-интерферона, других иммуномодуляторов.

Профилактика. Только неспецифическая.

ВОЗБУДИТЕЛИ РИНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Риновирусы - РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae*, рода *Rhinovirus*. Последний представлен двумя видами, состоящими из 100 серотипов, наиболее часто вызывающих острые инфекции верхних дыхательных путей. Рецептор риновирусов расположен на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: аэрозольным и контактно-бытовым. Вирусы проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях.

Микробиологическая диагностика. Проводят вирусологическое исследование, выделяя вирус на культурах клеток с последующей идентификацией в РИФ, а также определяя нарастание титра АТ в парных сыворотках с помощью РН.

11.3.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА

Коронавирусная инфекция - острое вирусное заболевание, характеризуемое поражением верхних отделов дыхательных путей, вызывающее у человека острые респираторные заболевания, в том числе бронхиты, пневмонии, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС).

Характеристика возбудителей

Таксономия. Семейство *Coronaviridae* включает один род *Coronavirus*, объединяющий более 10 видов, вызывающих заболевания у человека и животных. На поверхности вирусной частицы обнаруживают выступы - шипики в виде короны. Коронавирусы широко распространены в природе, вызывают поражения органов дыхания (в том числе ТОРС), ЖКТ, нервной системы человека, а также животных.

Морфология. Коронавирусы имеют средний размер (80-220 нм), округлую форму. Сердцевина вириона представлена спиральным нуклеокапсидом, содержащим одннитевую плюс-РНК. Нуклеокапсид окружен липидной оболочкой, покрытой снаружи булавовидными выступами - *пепломерами*, которые при прикреплении к вириону образуют узкий перешеек. Пепломеры придают вирусной частице вид солнечной короны. В оболочку вириона встроены гликопротеины E1 и E2, которые отвечают за адсорбцию вируса на клетке и проникновение в клетку хозяина.

Культивирование. Коронавирусы репродуцируются в клетках их естественных хозяев. Так, возможно использование в качестве биологических моделей клеток эмбриона человека, а также первичных клеток эпителия человека. Оптимальная температура культивирования - 33-35 °С. Возбудители заболеваний птиц размножаются в куриных эмбрионах. Внутриклеточные включения не образуются.

Антигенная структура. Коронавирусы имеют сложный антигенный состав, выделяются три антигенно отличные субединицы. Антигенные детерминанты расположены на пепломерах. При попадании в организм коронавирусы вызывают образование вируснейтрализующих, агглютинирующих, преципитирующих и других АТ. У некоторых штаммов обнаружен НА. Выявлены общие АГ у коронавирусов, выделенных от человека и изолированных от животных. По антигенной структуре коронавирусы, выделяемые от человека, разделены на четыре группы.

Резистентность. Вирусы чувствительны к воздействию жирорастворителей, кислот и щелочей, УФ-лучей; при нагревании до 56 °С погибают через 1-15 мин, при комнатной температуре сохраняются в течение нескольких дней. Устойчивы при низких температурах, хорошо переносят лиофилизацию.

Эпидемиология и патогенез. Коронавирусы вызывают у человека острые респираторные заболевания, в том числе бронхиты, пневмонии, ТОРС (преимущественно в

осенне-зимний период). Источник инфекции - больной человек, основной путь заражения - воздушно-капельный.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования - отделяемое носоглотки. В качестве экспресс-диагностики используют РИФ - обнаружение АГ в клетках эпителия верхних дыхательных путей. Выделение вируса затруднено, поэтому основной метод диагностики - серологический. Исследуют парные сыворотки, применяя РТГА, РСК, РН.

Характеристика заболевания

Патогенез. В связи с тем что входными воротами инфекции в большинстве случаев являются верхние дыхательные пути, болезнь протекает по типу ОРВИ. При попадании вируса через рот возможно развитие гастроэнтеритов.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-4 дня. В клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей происходит первичная репродукция вируса, при этом развивается профузный насморк, как правило, без повышения температуры тела. Продолжительность болезни - 5-7 дней. Возможно развитие симптомов острого гастроэнтерита. Коронавирусная инфекция может сочетаться с другими заболеваниями вирусной или бактериальной этиологии.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется гуморальный иммунитет.

Лечение. Лечение симптоматическое.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

11.3.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ КОРИ

Корь - острая инфекционная болезнь, характеризуемая лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также пятнисто-папулезной сыпью на коже.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Возбудитель относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*, рода *Morbillivirus*.

Морфология и антигенная структура. Диаметр вириона - 150-250 нм. Геном вируса - однонитевая нефрагментированная минусРНК. Имеются следующие основные белки: NP - нуклеокапсидный, M - матриксный, а также поверхностные гликозилированные белки липопротеиновой оболочки (НА), белок слияния (F), гемолизин. Вирус кори обладает гемагглютинирующей и гемолитической активностью. NA отсутствует. Имеет общие АГ с вирусом чумы собак и крупного рогатого скота.

Культивирование. Вирус кори культивируют на первично-трипсинизированных культурах клеток обезьяньего и человеческого происхождения, в которых он вызывает образование гигантских многоядерных клеток -*симпластов*. Благодаря белку F появляются цитоплазматические и внутриядерные включения.

Резистентность. В окружающей среде вирус кори нестоек, при комнатной температуре инактивируется через 3-4 ч. Быстро гибнет от солнечного света, УФ-лучей. Чувствителен к детергентам, дезинфектантам.

Восприимчивость животных. Корь воспроизводится только на обезьянах.

Эпидемиология. Корь - антропонозная инфекция, распространена повсеместно. Восприимчивость человека к вирусу кори чрезвычайно высока. Болеют люди разного возраста, но чаще дети 4-5 лет. Источник инфекции - больной человек. Основной путь инфицирования - воздушно-капельный, реже - контактный. Наибольшая заражаемость

происходит в продромальном периоде и в первый день появления сыпи. Через 5 дней после появления сыпи больной незаразен.

Микробиологическая диагностика. Исследуют смыв из носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, мочу. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале и зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА, ИФА и РН. Характерно наличие многоядерных клеток и АГ возбудителя в них. Для серологической диагностики применяют ИФА, РСК, РТГА и РН.

Характеристика заболевания

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, откуда попадает в подслизистую оболочку и лимфатические узлы. После репродукции он поступает в кровь (вирусемия) и поражает эндотелий кровеносных капилляров, обусловливая тем самым появление сыпи. Развиваются отек и некротические изменения тканей.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 8-15 дней. Вначале отмечаются острые респираторные проявления (ринит, фарингит, конъюнктивит, фотофобия, температура тела - 38,8-39,0 °C). Затем, на 3-4-й день, на слизистых оболочках и коже появляется пятнисто-папулезная сыпь, распространяющаяся сверху вниз: сначала на лице, затем на туловище и конечностях. За сутки до появления сыпи на слизистой оболочке щек появляются мелкие пятна (диаметром около 1 мм) Филатова-Коплика, окруженные красным ореолом. Заболевание длится 7-9 дней, сыпь исчезает, не оставляя следов. Редко развиваются энцефалит и подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) - медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате поражения нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических нарушений.

Иммунитет. После перенесенной кори развивается гуморальный стойкий пожизненный иммунитет. Повторные заболевания редки. Пассивный иммунитет, передаваемый плоду через плаценту в виде IgG, защищает новорожденного в течение 6 мес после рождения.

Лечение. Симптоматическое.

Профилактика. Активную специфическую профилактику кори проводят подкожным введением детям первого года жизни живой коревой вакцины из аттенуированных штаммов (Л-16) или ассоциированной вакцины (против кори, паротита, краснухи). Через 7 лет проводят ревакцинацию.

11.4.5. ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Эпидемический паротит (свинка) - острая детская инфекция, характеризуемая поражением околоушных слюнных желез, реже - других органов.

Характеристика возбудителя

Таксономия. Вирус паротита относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*, рода *Rubulavirus*.

Антигенная структура. Вирус паротита имеет сферическую форму, диаметр 150-200 нм. Внутри вируса расположен NP-белок, а снаружи - оболочка с шипами (NA и F-гликопротеины). Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и др. Проявляет нейраминидазную и симпластообразующую активность. Существует один серотип вируса.

Культивирование. Культивирование вирусов проводят на культуре клеток и курином эмбрионе.

Резистентность. Как и другие парамиксовирусы, возбудитель паротита обладает невысокой резистентностью к факторам окружающей среды.

Эпидемиология. Эпидемический паротит - строго высококонтагиозная антропонозная инфекция. Источники заражения - больные люди. Возбудитель передается воздушно-капельным путем, иногда - через загрязненные слюной предметы. Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет, но могут болеть и взрослые. Заболевание встречается повсеместно.

Микробиологическая диагностика. Проводят редко, так как клиническая картина очень характерна. Материалы для исследования - слюна, спинномозговая жидкость, моча, сыворотка крови. Применяют вирусологический метод, заражая культуру клеток куриных фибробластов или куриный эмбрион. Вирус идентифицируют с помощью РТГА, РИФ, РН, РСК. При серологическом методе в парных сыворотках крови больного определяют АТ с помощью ИФА, РСК, РТГА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Входные ворота инфекции - верхние дыхательные пути. Вирусы размножаются в эпителии слизистых верхних дыхательных путей и, возможно, в околоушных железах. Затем они поступают в кровь и разносятся по организму, попадая в яички, поджелудочную и щитовидную железы, мозговые оболочки и другие органы, вызывая их воспаление.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 14-21 день. Болезнь начинается с повышения температуры тела, головной боли, недомогания. Воспаляются одна или обе околоушные железы (*glandula parotis*), могут вовлекаться в патологический процесс и другие слюнные железы. Болезнь продолжается около недели. Наиболее частые осложнения - орхит (как следствие - бесплодие), менингит, менингоэнцефалит, панкреатит. Нередко наблюдается бессимптомное течение.

Иммунитет. После перенесенной болезни вырабатывается пожизненный иммунитет.

Профилактика. Для специфической профилактики детям старше одного года вводят *живую вакцину* (в первые 6 мес жизни у ребенка есть плацентарный иммунитет). Через 7 лет проводят ревакцинацию.

11.3.6. ВОЗБУДИТЕЛЬ КРАСНУХИ

Краснуха - острое инфекционное заболевание, сопровождаемое сыпью. Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus* (от лат. *rubrum* - «красный»), что связано с покраснением кожи у больных в связи с появлением на ней пятнисто-папулезной сыпи. Помимо приобретенной, вирус вызывает врожденную краснуху и прогрессирующий краснушный панэнцефалит.

Характеристика возбудителя

Морфология и структура вируса. Вирион вируса краснухи имеет сферическую форму, диаметр 60-70 нм. Геном вируса состоит из однонитевой плюс-РНК, окруженной капсидом с кубическим типом симметрии и внешней липидсодержащей оболочкой, на поверхности которой находятся шипы. В структуре вириона присутствуют три белка - С (капсидный), E1 и E2; два последние - гликопротеины, расположенные во внешней оболочке вириона.

Антигенная структура. Вирус краснухи представлен одним серотипом. Он имеет внутренний нуклеокапсидный АГ С и внешние АГ: E1, участвующий в прикреплении вируса к клетке, и E2 - НА, содержащий вируснейтрализующие и штаммоспецифические эпитопы. Вирус краснухи способен культивироваться в различных культурах клеток, размножается в организме различных лабораторных животных (обезьян, крыс, хомячков), у которых инфекция обычно протекает бессимптомно. У хорьков и обезьян вирус способен передаваться трансплацентарно, что характерно для человека.

Эпидемиология. Краснуха - антропонозное заболевание. Источники вируса - люди, больные клинически выраженной или бессимптомной формой краснухи, представляющие эпидемиологическую опасность со второй половины инкубационного периода и в течение

7 дней с момента появления сыпи, а также дети с врожденной краснухой, выделяющие вирус в окружающую среду в течение многих месяцев (до 2 лет).

Микробиологическая диагностика. Микробиологическая диагностика краснухи основана на выделении вируса из слизи носа и зева, крови, мочи, реже - из испражнений и обнаружении АТ методом ИФА в парных сыворотках и спинномозговой жидкости при врожденной краснухе и прогрессирующем краснушном панэнцефалите (ПКПЭ), а также на постановке ПЦР.

8 связи с тем что вирусологический метод сложен и трудоемок, основной комплекс методов диагностики краснухи включает определение специфических АТ к вирусу в РТГА, РН, ИФА, обнаружение специфических IgM и IgG, индекса авидности IgG и выявление РНК вируса краснухи. Этот комплекс методов позволяет дифференцировать краснуху от других заболеваний, выявлять все формы краснухи и определять стратегию вакцинопрофилактики.

Характеристика заболевания

Патогенез. Выделение вируса из организма происходит с носоглоточным секретом, мочой и испражнениями. Отличительной чертой заражения вирусом является наличие двух самостоятельных путей передачи: воздушно-капельного у людей, контактировавших с источником инфекции, и трансплацентарного - от матери к плоду. При этом трансплацентарная передача вируса является связующим звеном в цепи аэрогенного механизма заражения, так как дети с врожденной краснухой передают вирус окружающим воздушно-капельным путем.

Клиническая картина. Различают две формы болезни: приобретенную и врожденную краснуху, которые имеют существенные различия в клинических проявлениях и механизмах заражения.

Входные ворота инфекции при *приобретенной краснухе* - слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Инкубационный период составляет от 11 до 24 дней, в среднем 16-21 день. Заболевание начинается с незначительного повышения температуры тела и легких катаральных симптомов, конъюнктивита, а также увеличения задних шейных и затылочных лимфатических узлов («краснушные рожки»). В последующем появляется пятнисто-папулезная сыпь, расположенная по всему телу. Вирус выделяется из организма больных с секретом слизистых оболочек верхних дыхательных путей, мочой и фекалиями.

Иммунитет. У переболевших лиц остается стойкий, напряженный иммунитет.

Профилактика. Первоочередной задачей профилактики является защита беременных от внутриутробного инфицирования плода, а не предохранение от краснухи детских контингентов. Наиболее эффективный метод профилактики приобретенной и врожденной краснухи - применение *живых вакцин из аттенуированных штаммов*. В Национальный календарь профилактических прививок включена вакцинация против краснухи у детей в возрасте 12-15 мес. Также проводят ревакцинацию детей в возрасте 6 лет, иммунизацию девочек в возрасте 13 лет и выборочную вакцинопрофилактику у серонегативных женщин детородного возраста. Иммунитет у привитых сохраняется в течение 20 лет. Беременные должны избегать контакта с больным краснухой, несмотря на перенесенную в детстве инфекцию или вакцинацию, так как дикий штамм вируса может преодолевать приобретенный иммунитет. *Заболевание краснухой в I триместре беременности является показанием к рассмотрению вопроса о прерывании беременности.*

ВРОЖДЕННАЯ КРАСНУХА

Врожденная краснуха - факультативная медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате внутриутробного трансплацентарного заражения плода, персистенции вируса в его тканях, где он оказывает тератогенное действие. Она характеризуется развитием катаракты, глухоты, пороков сердца и других аномалий развития. Слепота в сочетании с глухотой и поражением ЦНС приводит к умственной отсталости. Среди вирусов, вызывающих внутриутробное поражение плода, вирус краснухи занимает первое место. Особую опасность представляет заражение краснухой в I триместре беременности, так как в этом периоде происходит формирование всех основных тканей и органов плода. Около $1/4$ детей, зараженных в этот период, рождаются с симптомами врожденной краснухи, а у 85% детей регистрируются другие формы патологии развития. Тератогенное действие вируса обусловлено торможением митотической активности клеток, ишемией плода в результате поражения сосудов плаценты, иммуносупрессивного действия избыточной антигенной нагрузки на развивающуюся иммунную систему, а также прямым ЦПД вируса на клетки плода. У детей с врожденной краснухой определяется высокий уровень специфических АТ, передаваемых трансплацентарно от матери. Иммунитет после врожденной краснухи менее стоеч, так как формирование его происходит в условиях незрелой иммунной системы плода. Выздоровление при врожденной краснухе отмечается после гибели зараженных клеток.

В результате длительной персистенции вируса краснухи в макроорганизме п

11.3.7. ВОЗБУДИТЕЛЬ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

Натуральная оспа - особо опасная высококонтагиозная инфекция, характеризуемая тяжелым течением, лихорадкой и обильной пустулезно-папулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. Относилась к конвенционным (карантинным) инфекциям. Была ликвидирована на земном шаре в 1977 г. Вирус натуральной оспы относится к семейству *Poxviridae* (от англ. *pox* - «пустула»), роду *Orthopoxvirus*.

Характеристика возбудителя

Морфология и антигенная структура. Вирус натуральной оспы - самый крупный вирус, имеет овоидную форму (230 x 400 нм), состоит из оболочки, наружной мембранны и сердцевины (ДНК и белков), расположенной между боковыми телами. Геном вириона представлен двунитевой линейной ДНК. Впервые возбудитель обнаружил в световом микроскопе Е. Пашен (1906). Вирионы видны при окраске серебрением по Морозову в виде так называемых элементарных телец Пашена.

Культивирование. Вирус натуральной оспы образует на хорион-аллантоисной оболочке куриных эмбрионов белые бляшки. В цитоплазме культивируемых клеток формируются характерные окологядерные включения (тельца Гварниери), выявленные в 1892 г. Гварниери на срезах из роговицы зараженного вирусом кролика.

Резистентность. Вирусы устойчивы к высушиванию и низким температурам, длительно сохраняются в корочках оспенных пустул. Они моментально погибают при температуре 100 °C, а при 60 °C - через 15 мин, при обработке хлорамином погибают через несколько часов.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек, который заразен с последних дней инкубационного периода и до отпадения корок высыпаний (около 3 нед). Инфицирование происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым, а также контактно-бытовым путями при соприкосновении с вещами больного, загрязненными слизью, гноем, корочками с пораженных наружных покровов, калом и мочой, содержащими вирус.

В 1958 г. ВОЗ по предложению СССР разработала программу ликвидации оспы в мире. Для осуществления программы СССР безвозмездно передал ВОЗ свыше 1,5 млрд доз оспенной вакцины. В результате натуральная оспа была ликвидирована в 1977 г.

Микробиологическая диагностика. Проводят с соблюдением правил предосторожности, характерных для особо опасных инфекций. Исследуют содержимое элементов сыпи, отделяемое носоглотки, кровь, пораженные органы и ткани. Вирус выявляют при электронной микроскопии, в РИФ, реакции преципитации по образованию телец Гварниери. Его культивируют на куриных эмбрионах и культурах клеток с последующей идентификацией в РН, РТГА, РСК. Серологическую диагностику проводят в РТГА, РСК, РПГА, РН.

Характеристика заболевания

Патогенез. Вирус натуральной оспы проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже - через кожу. После размножения в регионарных лимфатических узлах образуются характерные папулезные, а затем везикуло-пустулезные высыпания.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 7-17 дней, затем появляются высокая температура тела, рвота, головная и поясничная боли, сыпь (розовые пятна, которые затем переходят в папулы размером с горошину). Образуются пузырьки (везикулы) и пустулы (гнойнички), подсыхающие и превращающиеся в корки. После отпадения корок на коже (на 30-40-й день болезни) остаются рубцы (рябины), особенно выраженные на лице.

Иммунитет. У переболевших формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный появлением вируснейтрализующих АТ, интерферонов и активацией факторов клеточного иммунитета.

Лечение. Симптоматическое. Целесообразно назначение индукторов интерферона и противовирусных препаратов.

Профилактика. Специфическая профилактика основана на применении живой оспенной вакцины, приготовленной из соскобов сыпи телят или при культивировании вируса вакцины (осповакцины) на куриных эмбрионах. Вакцину вводят скарификационным способом или накожно с помощью безыгольного инъектора. Вакцина создает прочный иммунитет. В связи с ликвидацией оспы обязательная ранее вакцинация отменена с 1980 г.

Первую вакцину получил английский врач Э. Дженнер, который привил против оспы мальчика (ввел вирус коровьей оспы, поражающий кожу пальцев рук после доения инфицированных коров), а затем показал его невосприимчивость к вирусу натуральной оспы.

11.3.8. ВОЗБУДИТЕЛИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

Ветряная оспа (*varicella*) встречается в основном у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым. Опоясывающий герпес, или опоясывающий лишай, герпес-зостер (от греч.*herpes* - «ползучий», *zoster* - «пояс»), - эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи вокруг туловища по ходу нервов.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Вирус получил название *Varicella-zoster virus*, или вирус герпеса человека типа 3 (ВГЧ-3). Вирус относится к роду *Varicellovirus*, семейству *Herpesviridae*, которое представлено крупными оболочечными ДНК-содержащими вирусами и включает 8 вирусов герпеса, патогенных для человека.

Морфология. Вирус герпеса человека имеет овальную форму, диаметр 150-200 нм, содержит двунитевую линейную ДНК, окруженную икосаэдрическим капсидом, и покрыт

оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Оболочка сформирована из внутреннего слоя ядерной мембранны клетки. Между капсидом и оболочкой находится тегумент, содержащий вирусные белки для инициации репликации.

Культивирование. Вирус герпеса человека размножается в культурах клеток с цитопатическим эффектом, образуя гигантские многоядерные клетки - симпласты с внутриядерными включениями.

Резистентность. Вирус малоустойчив в окружающей среде, чувствителен к жирорастворителям и дезинфицирующим средствам, инактивируется при температуре 60 °С в течение 30 мин.

Эпидемиология. Источники инфекции - больной ветряной оспой или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным путем, через контакт с везикулами кожи, возможна транспланационная передача. Инкубационный период составляет 11-23 дня. Чаще болеют дети в возрасте от 2 мес до 10 лет. Период заразности длится с конца инкубационного периода и в течение 5 дней с момента появления сыпи; больной опоясывающим герпесом иногда бывает заразен. Латентная инфекция обусловлена длительной персистенцией вируса в клетках нервных ганглиев человека. Опоясывающим герпесом болеют в основном взрослые в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т.е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Микробиологическая диагностика. Исследуют содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь. Вирус можно выявить в мазкахотпечатках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, по образованию синцития и внутриядерных включений (телец Липшютца). Вирус культивируют на культуре клеток эмбриона человека. Идентификацию вируса и определение АТ в сыворотке крови больных проводят с помощью РИФ, ИФА и РН.

Характеристика заболевания

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, накапливается и током крови (вирусемия) заносится главным образом в эпителий кожи и слизистых оболочек. Появляются везикулы кожи и слизистых оболочек, содержащие серозный экссудат и небольшое количество лимфоцитов. Образуются гигантские многоядерные клетки, ядра которых содержат включения. После первичной инфекции вирус сохраняется в заднем корешке или ганглии черепно-мозгового нерва.

Клиническая картина. *Ветряная оспа* протекает с лихорадкой и папуло-везикулярной сыпью на коже лица, шеи, туловища и конечностей, иногда в области половых органов и полости рта. Образовавшиеся круглые пузырьки через 1-3 дня лопаются и подсыхают. Через 10-12 сут корки отпадают. При этом, в отличие от натуральной оспы, рубцы не образуются. У детей в возрасте от 2 мес до 1 года и у взрослых ветряная оспа протекает тяжело, с развитием иммунодефицита; возможны пневмонии, гепатиты, энцефалиты, отиты, пиодермии и другие осложнения.

Опоясывающий герпес может развиться в результате реактивации вируса, длительно сохраняющегося в нервных клетках спинного мозга после перенесенной ветряной оспы. Этому способствуют различные заболевания, стресс, переохлаждение, травмы и другие факторы, снижающие иммунитет. Вирус проникает через кожу и слизистые оболочки, поражая в дальнейшем спинальные и церебральные ганглии, что сопровождается болевым синдромом, характерным для опоясывающего герпеса. Вокруг туловища по ходу пораженных межреберных нервов появляется сыпь в виде обруча; возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине, а также гангренозная (некротическая) форма поражения.

Иммунитет. У переболевших формируется пожизненный клеточно-гуморальный иммунитет. Однако это не мешает длительному сохранению вируса в организме и возникновению рецидивов опоясывающего герпеса.

Лечение. Элементы сыпи смазывают 1-2% водным раствором перманганата калия или 1-2% водным или спиртовым раствором бриллиантового зеленого. Применяют ацикловир, видарабин, а также интерфероны, интерфероногены и другие иммуномодуляторы.

Профилактика. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина. Разработана живая ослабленная вакцина.

11.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С КРОВЯНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

11.4.1. ВОЗБУДИТЕЛИ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Термин «арбовирусы» (*arbovirus*) ввел в 1963 г. Международный подкомитет по номенклатуре вирусов для экологической группы вирусов, передаваемых позвоночными кровососущими членистоногими переносчиками. Более 100 вирусов, относящихся к этой группе, вызывают заболевания у людей. Вирусы этой группы относятся к семействам *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Togaviridae* и др.

ВОЗБУДИТЕЛЬ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Клещевой энцефалит (КЭ) - вирусная инфекция, поражающая центральную и периферическую нервную систему. Тяжелые осложнения острой инфекции могут завершиться параличом и летальным исходом.

Характеристика возбудителя

Таксономия и биологические свойства. Вирус КЭ выделили в 1937 г. на Дальнем Востоке Л. А. Зильбер и сотрудники экспедиции из мозга умерших, крови и спинномозговой жидкости больных, а также иксодовых клещей и диких позвоночных животных. Это первый патогенный вирус, обнаруженный на территории России, с него в России началось изучение арбовирусных инфекций. Вирус клещевого энцефалита относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*.

Геном вируса КЭ представлен однонитевой плюс-РНК. Зрелый вирус содержит три структурных белка: капсидный белок С, мембранный белок М и поверхностный белок Е. Белок Е обуславливает тропизм вирусов к клеткам. Кроме того, геном вируса кодирует неструктурные белки NS1-NS5 и вирусную РНК-полимеразу, участвующие в репликации вируса. Выделяют пять генотипов вируса, имеющих некоторые антигенные различия, но только структурный гликопротеин Е индуцирует образование вируснейтрализующих АТ, общих для всех известных генотипов вируса.

Эпидемиология. Переносчик и основной долговременный резервуар вируса - иксодовый клещ (таежный - *I. persulcatus* и лесной - *I. ricinus*). Репликация вируса КЭ происходит в основном в тканях пищеварительной системы и слюнных железах клещей. Поддержание длительной циркуляции вируса осуществляется за счет прокормителей клещей: грызунов, птиц, диких и домашних животных. Для КЭ характерна весенне-летняя сезонность. Основной механизм заражения - трансмиссионный. Человек заражается при укусе инфицированных клещей, от которых в период кровососания вирус проникает в организм человека.

Микробиологическая диагностика. Основана на обнаружении вируса и его АГ в исследуемом материале (клещах), постановке ПЦР, а также обнаружении АТ. Обнаружение АГ в исследуемом материале, в том числе в клещах, снятых с укушенных людей, проводят с помощью ИФА. Экспресс-диагностика КЭ основана на обнаружении вирусного АГ в крови с помощью РНГА и ИФА, выявлении IgM-АТ на первой неделе заболевания в спинномозговой жидкости и обнаружении РНК-вируса в крови и спинномозговой жидкости у людей, в клещах и внутренних органах животных с помощью ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Сначала вирус размножается в месте входных ворот инфекции под кожей, откуда он попадает в кровь, вызывая первичную вирусемию. Далее вирус проникает в лимфатические узлы, селезенку, эндотелий кровеносных сосудов, молочные железы у животных, где активно размножается. В конце инкубационного периода в результате активного размножения вируса возникает вторичная вирусемия, продолжающаяся 5 дней. Вирусы гематогенно, а возможно, и периневрально проникают в головной и спинной мозг. Процесс носит чрезвычайно диффузный характер, поражая все отделы ЦНС. Особенно страдают крупные двигательные клетки в сером веществе спинного мозга и ядрах двигательных черепно-мозговых нервов в стволе головного мозга. Здесь отмечается наибольшее скопление вирусов, вызывающих некроз клеток. Несмотря на вирусемию, больной человек является тупиком для вируса, так как не может быть донором для клещей.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 8 до 23 дней. Различают три клинические формы клещевого энцефалита: *лихорадочную*, *менингеальную* и *очаговую*; последняя протекает наиболее тяжело и сопровождается параличами шеи и верхних конечностей.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет.

Лечение и профилактика. Необходимость экстренной серопрофилактики устанавливается лабораторным анализом присосавшегося к коже человека клеща на наличие вируса КЭ (ПЦР-анализ РНКвируса КЭ, ИФА-Е). По желанию укушенного серопрофилактика может быть проведена до лабораторного подтверждения инфицированности клеща. Для лечения и экстренной профилактики КЭ у непривитых людей, подвергшихся нападению клещей в эндемичных по клещевому энцефалиту районах, а также у привитых людей, получивших множественные укусы, применяют *специфический гомологичный донорский иммуноглобулин против клещевого энцефалита*. При отсутствии данного препарата назначают *специфический гетерологичный лошадиный иммуноглобулин*. В случае невозможности введения Ig целесообразно воспользоваться индукторами интерферона (йодантирином). Серотерапию необходимо начинать не позднее 3-4-го дня заболевания. Для предупреждения развития затяжных и хронических форм заболевания применяют иммунотерапию, в том числе вакцинацию.

Наиболее действенным методом защиты от клещевого энцефалита является *активная иммунизация*. Для вакцинации людей, проживаю-

щих на эндемичных по клещевому энцефалиту районах, а также выезжающих на эти территории в весенне-летний период, используют *убитые культуральные вакцины*.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ

Желтая лихорадка - острое геморрагическое трансмиссивное заболевание вирусной этиологии. Передается с укусом комаров.

Характеристика возбудителя

Возбудителя желтой лихорадки открыла в 1901 г. на Кубе американская военная миссия во главе с майором У. Ридом (Reed W). Это первый патогенный вирус, обнаруженный у человека, с него началось изучение арбовирусов. Он является представителем семейства *Flaviviridae* и относится к роду *Flavivirus* (от лат. *flavus* - «желтый»). Это РНК-содержащий вирус, серологических вариантов не имеет, обладает вазотропизмом и поражает сосуды внутренних органов. Вирус желтой лихорадки поражает также клетки висцеральных органов и обладает нейротропностью.

Эпидемиология. Заболевание распространено в тропических и субтропических странах Центральной и Южной Америки, Африки.

Различают две эпидемиологические формы желтой лихорадки - джунглевую (зоонозную) и городскую(антропонозную). При джунглевой природно-очаговой зоонозной форме вирус циркулирует главным образом между обезьянами и комарами, которые могут нападать на людей. Главную роль в возникновении эпидемии играет городская форма желтой лихорадки, при которой вирус циркулирует между человеком и синантропными комарами *A. aegypti*. Комары не являются чисто механическими переносчиками вирусов. Вирусы активно размножаются в них, достигая определенных критических концентраций в слюнных железах, что необходимо для инфицирования человека. Вспышки этого заболевания соответствуют ареалу распространения переносчиков вируса - от 42° северной до 40° южной широты.

Желтая лихорадка относится не только к особо опасным инфекциям, но и является единственной карантинной арбовирусной инфекцией.

Микробиологическая диагностика. Микробиологическая диагностика основана на выделении вируса из крови не позднее 3-4-го дня болезни, а в летальных случаях - из печени путем заражения новорожденных белых мышей, комаров и культур клеток, и на определении нарастания титров АТ в парных сыворотках с помощью РТГА, РСК, РН, реакции радиального гемолиза и ИФА. Серологический

метод исследования играет особенно важную роль при атипичном течении заболевания. Экспресс-диагностика заболевания основана на индикации вирусного АГ в крови больных или в печени умерших с помощью ИФА. Для ускоренной диагностики определяют IgM в сыворотках крови с помощью ИФА, что свидетельствует о текущей инфекции.

Характеристика заболевания

Патогенез. Механизм заражения - трансмиссивный. Вирус попадает в организм человека при укусе комара и последующем кровососании. Вирус желтой лихорадки проникает в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение в течение всего инкубационного периода. Затем он попадает в кровь, вирусемия продолжается 3-4 дня. Распространяясь гематогенно и обладая вазотропностью, вирус попадает в печень, почки, костный мозг, селезенку и головной мозг. Развиваются дистрофия и некроз гепатоцитов, поражаются клубочковый и канальцевый аппараты почек. Заболевание может возникнуть также при попадании крови больного или погибшего человека на поврежденную кожу или слизистые оболочки.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 3-6 дней. Заболевание проявляется лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек. Летальность достигает 20-50%.

Иммунитет. Иммунитет напряженный.

Лечение. Специфического лечения желтой лихорадки не разработано.

Профилактика. Всем людям, выезжающим в неблагополучные по желтой лихорадке регионы, а также людям, проживающим на эндемичных по желтой лихорадке территориях, для профилактики применяют вакцину желтой лихорадки живую (штамм 17D). Вакцина создает напряженный иммунитет с 10-го дня после первичной вакцинации, сохраняющийся не менее 10 лет. При возникновении вспышек желтой лихорадки немедленно приступают к массовой иммунизации населения с учетом определенных противопоказаний.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ КРЫМ-КОНГО

Геморрагическая лихорадка Крым-Конго - острое инфекционное заболевание, передаваемое через укусы клещей. Характеризуется лихорадкой, выраженной интоксикацией и кровоизлияниями на коже и внутренних органах.

Характеристика возбудителя

Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго (ГЛКК) относится к роду *Nairovirus*, семейству *Bunyaviridae*.

Эпидемиология. Заболевание впервые выявили военные врачи в Крыму в 1944 г. у солдат и переселенцев. Вирус выделил из крови больных, а также от его переносчиков - иксодовых клещей М. П. Чумаков в 1945 г. В 1956 г. в Конго был выделен вирус, идентичный по биологическим свойствам вирусу Крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудителя болезни называют вирусом ГЛКК.

ГЛКК относится к арбовирусным природно-очаговым заболеваниям. В России это заболевание встречается на территории южных регионов. Резервуарами вируса в природе и источниками инфекции являются многие виды пастищных клещей, передающих его своему потомству. Основное значение имеют гиаломовые клещи, которые способны сохранять вирус ГЛКК до 250 сут и практически в 100% случаев инфицировать теплокровных животных. Животные - прокормители клещей - служат временным резервуаром вируса. Человек чаще всего заражается в природных очагах через укусы клещей и является тупиком в эпидемиологической цепи в природных очагах. Вирус также попадает через микроповреждения кожи и слизистые оболочки при контакте с кровью больного или инфицированными ею предметами. Кровь больных в острой фазе заболевания содержит вирус в высоких концентрациях, в связи с чем возможно заражение при медицинских манипуляциях.

Микробиологическая диагностика. Микробиологическая диагностика основана на выделении вируса из крови больных и внутренних органов погибших путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток с идентификацией в РИФ, а также на обнаружении АТ в парных сыворотках с помощью серологических реакций, постановки ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Выделяют две клинические формы болезни: с геморрагическими проявлениями и без них. При геморрагической форме заболевания вирус проникает в организм и в течение инкубационного периода, длившегося от 1 до 14 дней, размножается в макрофагах, а затем поступает в кровь. Он обладает вазотропностью, что ведет к генерализованному капилляротоксикозу.

Клиническая картина. В типичном случае форма с геморрагическими проявлениями характеризуется острым началом, лихорадкой, выраженной интоксикацией, тяжелыми геморрагическими признаками. Летальность может достигать 40%. Смерть наступает от инфекционно-

токсического шока, массивных кровотечений, печеночно-почечной недостаточности. Заболевание без геморрагических проявлений протекает легче, чем первая форма заболевания.

Иммунитет. Иммунитет напряженный. Комплементсвязывающие и преципитирующие АТ у переболевших сохраняются свыше 5 лет.

Лечение. Для лечения ГЛКК применяют препараты интерферона, рибавирин. В течение первых 3 дней вводят гетерогенный специфический лошадиный иммуноглобулин, а также иммунную сыворотку, плазму или специфический иммуноглобулин, полученные из сыворотки крови реконвалесцентов или привитых людей.

Профилактика. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета у сотрудников лабораторий в целях профилактики используют формолвакцину из мозга зараженных сосунков белых мышей или белых крыс. В стационарах должна быть обеспечена профилактика внутрибольничного парентерального распространения вируса ГЛКК. Именно поэтому госпитализацию больных проводят обязательно в отдельные боксы из-за опасности

их как источников возбудителя инфекции, поскольку вирус находится в высоких концентрациях в крови человека. Обслуживание больных должен проводить специально обученный персонал.

11.4.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА В

Гепатит В - вирусное заболевание, возбудителем которого является вирус гепатита В (ВГВ).

Характеристика возбудителя

Таксономия. ВГВ относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*.

Морфология. ВГВ - сложноорганизованный ДНК-содержащий вирус сферической формы, диаметром 42-47 нм. Он состоит из сердцевины (*core*), построенной по кубическому типу симметрии, в которую входит сердцевинный HBc-АГ, и липидной оболочки, содержащей поверхностный HBs-АГ. Внутри сердцевины находятся ДНК-полимераза, протеинкиназа и HBe-АГ. ДНК-полимераза вируса способна синтезировать новые цепи ДНК как на матрице ДНК, так и на матрице РНК, обладая полимеразной и ревертазной активностью.

Антигенная структура. ВГВ обладает сложной антигенной структурой. В оболочке вируса находится HBs-АГ. Его можно обнаружить в крови. *Присутствие HBs-АГ в крови свидетельствует об инфицированности организма вирусом.*

HBc-АГ входит в сердцевину. Он никогда не присутствует в свободной форме в крови, являясь внутренним компонентом вирусной

частицы. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах.

HBe-АГ также является сердцевинным АГ, производным HBc-АГ. Появление HBe-АГ в крови связано с репликацией вируса.

HBx-АГ - трансактиватор, накопление которого в крови связывают с развитием первичного рака печени.

Геном представлен двунитевой ДНК кольцевой формы, у которой плюс-цепь укорочена на $\frac{1}{3}$ длины. Полноценная цепь ковалентно связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-цепь до полноценной структуры.

Культивирование. ВГВ культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани первичного рака печени, без оказания цитопатического и цитолитического эффектов и с малым накоплением вирионов. К ВГВ чувствительны приматы.

Эпидемиология. Основной резервуар и источник инфекции - больной или вирусоноситель. Заражение происходит при попадании вируса в кровь, которое возможно различными путями: парентеральным вмешательством, гемотрансфузией, половым (через поврежденные слизистые оболочки и кожные покровы), через плаценту, материнское молоко, при трансплантации органов и через укусы клопов.

Вирус устойчив к факторам окружающей среды, сохраняет инфекционность при 0-20 °С в течение 15 лет, при комнатной температуре - 1 ч, при 100 °С - 20 мин, при сухом жаре 160 °С - 1 ч, в высушенной плазме - 25 лет. ВГВ устойчив к фенолу, УФ-лучам, спирту, чувствителен к формалину, эфиру; 1-2% раствор хлорамина инактивирует вирус через 2 ч.

Микробиологическая диагностика. Используют серологический метод и ПЦР. Методом ИФА определяют в крови маркеры гепатита В: HBs-АГ и анти-HBs-АТ; IgM-HBc-АТ и анти-HBc-АТ; HBe-АГ и анти-HBe-АТ. С помощью ПЦР выявляют вирусную ДНК в крови и биоптатах печени.

Характеристика заболевания

Патогенез. Попав в кровь, ВГВ связывается с рецептором на поверхности гепатоцита и путем эндоцитоза проникает в гепатоцит. Проникнув в клетку, вирусный нуклеокапсид достигает ядра, где вирусный геном высвобождается. В ядре ДНК-полимеразы достраивается брешь плюс-цепи ДНК, в результате формируется двунитевая суперспирализованная циркулярная молекула ДНК, после чего возможно развитие двух типов инфекции: продуктивной и интегративной.

Интегративная инфекция характеризуется интеграцией кольцевой ДНК в геном клетки с образованием провируса. При этом наблюдается синтез HBs-АГ. Клинически это проявляется вирусонасительством, показателем которого является обнаружение в крови HBs-АГ. Результатом вирусонасительства может быть развитие первичного рака печени, при этом в крови начинает определяться HBx-АГ.

При продуктивной инфекции в результате формирования новых вирусных частиц наблюдается клинически выраженный острый или хронический гепатит, маркером которого является появление в крови АТ к HBc-АГ, а показателем репликации вируса - появление в крови HBe-АГ. Особенностью продуктивной вирусной инфекции при гепатите В является то, что ВГВ сам не обладает цитолитическим эффектом и не разрушает гепатоцит, а повреждение гепатоцитов вызывают цитотоксические Т-лимфоциты, «узнающие» зараженные клетки по находящемуся на их поверхности HBc-АГ.

Клиническая картина. Инкубационный период длится от 2 до 6 мес. Клиническая картина характеризуется симптомами поражения печени, в большинстве случаев сопровождаемыми желтухой. Острый гепатит переходит в хронический в 5-10% случаев с последующим развитием цирроза и носительства ВГВ.

Иммунитет. Гуморальный иммунитет представлен АТ к HBs-АГ, которые защищают гепатоциты от вируса, удаляя его из крови. Высвобождение гепатоцитов от ВГВ обеспечивается клеточным иммунитетом. Переход острой формы в хроническую связан с дефектами Т-клеточного иммунитета.

Лечение. Используют препараты интерферона и ингибиторы ДНК-полимеразы.

Профилактика. Для профилактики гепатита В используют рекомбинантную вакцину, состоящую из HBs-АГ ВГВ, синтезированного генно-инженерным путем. Схема иммунизации состоит из трех инъекций с интервалами между первым и вторым ведением 1 мес, а между вторым и третьим - 4-6 мес. Продолжительность иммунитета составляет 5-7 лет. Большое значение имеет неспецифическая профилактика, направленная на предупреждение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливании крови. Персонал, работающий с кровью, обязан работать в перчатках и быть привитым против гепатита В.

1.4.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА D

Характеристика возбудителя

Таксономия. Вирус гепатита D (ВГД) не классифицирован. Он является сателлитом вируса гепатита В и представляет собой дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки.

Морфология. ВГО имеет сферическую форму, состоит из однонитчатой негативной цепи РНК кольцевой формы и нуклеокапсидного HD-антитела (δ-антитела). В качестве внешней оболочки для защиты генома ВГД использует HBs-АГ внешней оболочки ВГВ.

Культивирование. Вирус не культивируется на известных клеточных линиях. Экспериментальной моделью являются шимпанзе и лесные сурки.

Эпидемиология. Резервуары ВГО в природе - носители ВГВ. Заражение ВГО аналогично инфицированию ВГВ. Одновременное инфицирование ВГВ и ВГД (коинфекция) приводит к умеренной форме болезни. Инфицирование ВГД больных хронической формой гепатита В утяжеляет течение инфекции, приводя к острой печеночной недостаточности и циррозу печени.

Микробиологическая диагностика. Методом ИФА определяют АТ к ВГД. В биоптатах печени методом ПЦР можно обнаружить в гепатоцитах РНК ВГО.

Характеристика заболевания

Лечение. Используют препараты интерферона. Вакцина против гепатита В защищает и от гепатита D.

Профилактика. Для профилактики гепатита D применяются те же мероприятия, что и для профилактики гепатита B.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА С

Характеристика возбудителя

Таксономия. Вирус гепатита С (ВГС) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

Морфология. ВГС является сложноорганизованным РНКсодержащим вирусом сферической формы, диаметром 55-65 нм. Капсид построен по кубическому типу симметрии, содержит структурный белок сердцевины (core), НСс-АГ и неструктурные белки (NS), являющиеся ферментами, необходимыми для репродукции вируса. Капсид окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами gpE1 и gpE2.

Антигенная структура. Сердцевинный белок - НСс-АГ; неструктурные белки (NS) и гликопротеины оболочки gpE1 и gpE2 являются АГ. Геном представлен плюс-цепью РНК и высокоизменчив.

Культивирование. ВГС не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Экспериментальной моделью является шимпанзе. ВГС трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.

Резистентность. ВГС относительно нестабилен при хранении при комнатной температуре, чувствителен к эфиру, детергентам, формальдегиду, УФ-лучам, при температуре 60 °C вирус инактивируется в течение 10 ч, а при 100 °C - в течение 2 мин.

Эпидемиология. Заражение ВГС аналогично таковому ВГВ, но для инфицирования ВГС требуется большая заражающая доза, чем при гепатите B. Наиболее часто ВГС передается при переливаниях крови ($\frac{2}{3}$ случаев), а также половым путем, при использовании контаминированных инструментов. Вирус широко распространен, в мире насчитывается более $\frac{1}{3}$ населения, инфицированного ВГС.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является кровь. Применяют ПЦР и серологическое исследование методом ИФА с применением парных сывороток. Вирусную РНК можно обнаружить в крови уже через несколько дней после заражения, АТ появляются позже.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 6-8 нед. Клиническое течение острого гепатита С более легкое, чем гепатита B. Часто встречаются безжелтушные формы. Однако в 60% случаев процесс переходит в хроническое состояние с развитием цирроза и первичного рака печени.

Лечение. Применяют препараты интерферона и рибавирина.

Профилактика. Для неспецифической профилактики используют те же мероприятия, что и при гепатите В. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель гепатита G

Вирус гепатита G - малоизученный, предположительно относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Для его репликации требуется ВГС. Считается, что вирус гепатита G обладает лимфотропностью, вызывает персистирующие формы инфекции.

11.4.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает ВИЧинфекцию, заканчивающуюся синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом). СПИД характеризуется тяжелым поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфностью клинических симптомов, абсолютной летальностью, быстрым эпидемическим распространением. Заболевание является типичным антропонозом.

Характеристика возбудителя

Таксономия. ВИЧ - лимфотропный вирус, относится к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*. Выделяют два типа вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по структурным и антигенным характеристикам.

Морфология. ВИЧ - сложноорганизованный вирус шарообразной формы, диаметром 100-150 нм. Капсид имеет форму усеченного конуса (рис. 11.2). В капсиде хранятся две молекулы плюс-РНК и ферменты - обратная транскриптаза, интеграза и протеаза. Сам капсид состоит из 2000 копий белка p24. Капсид окружен матричным белком p17, сверху находится наружная двухслойная липопротеиновая оболочка, пронизанная гликопротеиновыми шипами. Каждый шип gp160, состоит из трех молекул трансмембранных гликопротеинов gp41 и поверхностного гликопротеина gp120.

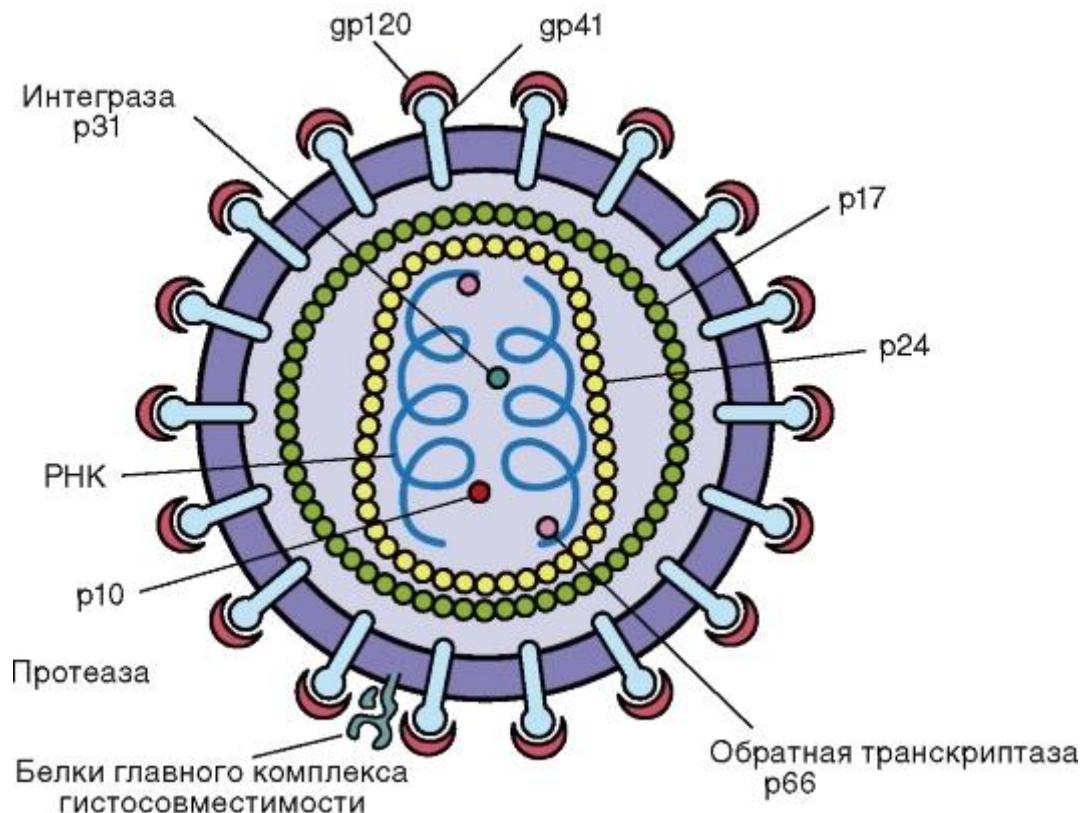


Рис. 11.2. Схема строения ВИЧ-1 (пояснения см. в тексте)

Геном ВИЧ представлен двумя нитями РНК и состоит из трех основных структурных генов (*gag*, *pol*, *env*) и семи регуляторных и функциональных генов. Ген *gag* (от англ. *group antigen* - «групповой антиген») кодирует матриксные, капсидные, нуклеокапсидные

белки. Ген *pol* кодирует ревертазу, интегразу, РНКазу и протеазу. Ген *env* кодирует поверхностный гликопротеин gp120 и трансмембранный gp41. Функциональные гены выполняют регуляторные функции и обеспечивают процессы репродукции и участие вируса в инфекционном процессе.

Антигенная структура. АТ вырабатываются ко всем белкам, продуктам генов *env*, *gag*, *pol*, но наиболее значимый иммунный ответ вызывают группоспецифический АГ p24 и поверхностные гликопротеины gp160, gp120, gp41. Гликопротеин gp41, помимо антигенной специфичности, обеспечивает слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. Поверхностный gp120 содержит участок, ответственный за прикрепление вируса к клеточному рецептору CD4 и корецепторам. Он несет главную антигенную детерминанту, к которой вырабатываются АТ. Участок гена *env*, кодирующий gp120, обладает повышенной мутабельностью, поэтому в каждом цикле репликации образуются новые варианты gp120.

Разновидности ВИЧ. На основе последовательности в *env*-гене ВИЧ-1 подразделяется на три группы: М, Н, О. Группы О и Н характерны для Западной Африки. Группа М является доминирующей и подразделяется на 10 субтипов (А-К), которые имеют различное географическое распространение. В России превалирует субтип А.

Культивирование. Вирус культивируется только на специальных культурах клеток, вызывая симпластообразование.

Резистентность. ВИЧ погибает при использовании всех известных дезинфицирующих средств, под влиянием солнечных и УФ-лучей, 70% этилового спирта. Нагревание до 56 °C резко снижает инфекционность вируса, при температуре 70 °C вирус инактивируется через 10 мин (лиофилизированные кровяные продукты прогревают при температуре 68 °C в течение 72 ч). ВИЧ жизнеспособен в течение нескольких лет в замороженной сыворотке и сперме, в высушенной плазме при температуре 23-27 °C вирусная активность сохраняется 7 дней.

Эпидемиология. В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции охватила все континенты. Эпицентром эпидемии ВИЧ-1 является Восточная Африка, а ВИЧ-2 преимущественно распространен в Западной Африке. В мире проживают более 40 млн человек, зараженных ВИЧ, а более 3 млн человек умерли от этой инфекции. Основные способы передачи ВИЧ-инфекции: гетеро- и гомосексуальные контакты, переливание крови и кровепродуктов, внутривенное употребление наркотиков, пересадка органов и тканей, вертикальная передача (от матери к ребенку во время беременности, родов, кормления грудью), профессиональные заражения (укол или порез контаминированными инструментами).

Репликация. ВИЧ инфицирует клетки, несущие на своей поверхности CD4-рецептор и хемокиновые рецепторы. CD4-рецептором и хемокиновыми рецепторами обладают Т-хелперы, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки, клетки островков Лангерганса, клетки микроглии мозга.

Вначале вирус связывается с CD4-рецептором. Связывание с хемокиновыми рецепторами необходимо для слияния вириона с клеточной мембраной, обеспечивающего проникновение вируса в клетку.

Жизненный цикл ВИЧ состоит из четырех стадий:

- адсорбции и проникновения вируса в клетку путем эндоцитоза;
- высвобождения вирусной РНК, синтеза ДНК-провируса и интеграции его в геном клетки хозяина;

- синтеза РНК-вируса, трансляции и формирования вирусных белков;
- сборки, созревания и высвобождения из клетки путем почкования вновь сформированных вирионов.

Полный жизненный цикл вируса реализуется за 1-2 сут, причем за это время формируется более одного миллиарда вирусных частиц.

Патогенез. В результате взаимодействия с ВИЧ гибнут Т-лимфоциты, клетки нейроглии мозга. В-лимфоциты подвержены неспецифической поликлональной активации. При этом снижается количество Т4-лимфоцитов, а также соотношение Т4/Т8. Моноциты, макрофаги, клетки островков Лангерганса, дендритные клетки в результате взаимодействия с ВИЧ не деградируют, действуя как резервуар инфекции для заражения других клеток путем межклеточного слияния, позволяя вирусу распространяться, избегая нейтрализующего действия АТ. Поражение иммунных клеток приводит к иммунодефицитам и появлению вторичных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также злокачественных опухолей.

Иммунный ответ. Первые недели после инфицирования представляют собой период серонегативного окна, когда АТ к ВИЧ не выявляются. Его продолжительность составляет в среднем от 3 нед до 3 мес, но может длиться и до 6-19 мес.

АГ р24 выявляется в крови методом ИФА через 1-2 нед после заражения и определяется до 8-й недели, затем его содержание резко снижается. В течении ВИЧ-инфекции отмечается второй подъем содержания в крови белка р24. Он приходится на период формирования СПИДа. *Исчезновение в крови р24 и появление специфических АТ к белкам ВИЧ означает наступление сероконверсии.* Однажды появившись, АТ к gp120 и gp41 остаются в организме постоянно, а уровень АТ к р24 снижается, что совпадает с переходом инфекционного процесса в стадию СПИДа. Однако, несмотря на появление АТ, уровень их нейтрализующей активности остается низким в связи с появлением новых вариантов вируса, вследствие чего происходит «ускользание» ВИЧ от иммунного ответа.

Микробиологическая диагностика. Стандартной процедурой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является обнаружение АТ и р24 антигена ВИЧ методом ИФА с последующим отдельным подтверждением наличия АТ в реакции иммуноблоттинга. Диагноз ставят на основании подтверждения в методе иммуноблоттинга наличия в сыворотке АТ к двум вирусным белкам из группы *env* (gp120, gp41, gp160). В связи с изменчивостью ВИЧ при первичной постановке диагноза ПЦР не используют и по ее результатам диагноз не ставят. ПЦР широко применяют после установления диагноза для определения прогноза, тяжести ВИЧ-инфекции и эффективности лечения.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Клиническая классификация ВИЧинфекции включает следующие стадии:

- инкубационный период - от момента заражения до выработки АТ, продолжительностью в среднем от 3 нед до 3 мес;
- стадию первичных проявлений продолжительностью около года, характеризуемую лихорадкой, лимфаденопатией, фарингитом, появлением сыпи;
- субклиническую стадию, характеризуемую медленным развитием иммунодефицита, продолжительностью 6-7 лет;
- стадию вторичных заболеваний, связанную со значительным иммунодефицитом, заканчивающуюся через 10-12 лет после начала заболевания;
- терминальную стадию, проявляющуюся необратимым течением вторичных заболеваний (СПИДом).

Основные проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа связаны с развитием оппортунистических заболеваний, к которым относятся инфекции (пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптоспоридиоз, кандидоз, гистоплазмоз, герпес-вирусная инфекция, гепатиты В и С), опухоли (саркома Капоши, злокачественная лимфома), неврологические нарушения.

Иммунитет. Защитный иммунитет при ВИЧ-инфекции не формируется.

Лечение. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используют пять групп антиретровирусных препаратов: ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы и ингибиторы слияния вирусной и клеточной мембран. Полного излечения все эти препараты не дают, но часто позволяют продлить жизнь больных ВИЧ-инфекцией. При лечении обязательно следует использовать не один препарат, а их комбинацию. При терапии противовирусными препаратами часто возникают устойчивые варианты вируса, что делает лечение малоэффективным.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Все попытки создать эффективную вакцину пока потерпели неудачу. Однако в России и за рубежом проводятся интенсивные исследования по созданию таких препаратов.

Профилактика ВИЧ-инфекции сводится к социальным и противоэпидемическим мероприятиям а именно к пропаганде безопасного секса с использованием презервативов, применению одноразовых шприцев и других медицинских инструментов, контролю крови и кровепродуктов, созданию банков крови. Важное значение имеют своевременное выявление ВИЧ-инфицированных, борьба с проституцией, наркоманией, гомосексуализмом, половое воспитание, просветительная работа среди населения. В России действует закон, предусматривающий уголовную ответственность за заведомую постановку другого человека в опасность заражения ВИЧ или умышленное заражение ВИЧ.

11.5. ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ С КОНТАКТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ

11.5.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Простой герпес - вирусное заболевание с характерным высыпанием сгруппированных пузырьков на коже и слизистых оболочках.

Характеристика возбудителя

Вирус простого герпеса (ВПГ) относится к семейству герпес-вирусов - *Herpesviridae*. Герпес-вирусы (от греч.*herpes* - «ползучий») поражают ЦНС, кожу, слизистые оболочки и внутренние органы.

Таксономия. Семейство *Herpesviridae* представлено крупными оболочечными ДНК-содержащими вирусами и включает 8 вирусов герпеса, патогенных для человека. ВПГ бывают 1-го и 2-го типа (*Herpes Simplex Virus-1, -2* - HSV-1, -2).

Факторы патогенности. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, вызывая цитолитическое действие. В нейронах ВПГ вызывают латентную персистирующую инфекцию.

Морфология. ВПГ имеют овальную форму, диаметр - 150-200 нм, покрыты оболочкой с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки. Вирион содержит ДНК, окруженную икосаэдрическим капсидом. Между капсидом и оболочкой находится тегумент, содержащий вирусные белки для инициации репликации. Двунитевая линейная ДНК ВПГ состоит из двух фрагментов: короткого S и длинного L. На поверхности вириона расположены гликопротеины (gA, gB, gC, gD, gH, gF). Среди них gB и gD имеют общие антигенные детерминанты для HSV-1 и HSV-2, а gC - типоспецифический.

Репродукция и культивирование. ВПГ может инфицировать большинство типов клеток человека, вызывая липидные инфекции фибробластов, эпителиальных клеток и латентные инфекции нейронов. При культивировании на курином эмбрионе на хорионаплантонной оболочке образуются мелкие плотные бляшки. В культуре клеток ВПГ вызывает цитопатический эффект в виде появления гигантских многоядерных клеток с внутриядерными включениями. При экспериментальном заражении кроликов в роговицу глаза ВПГ вызывает кератит, а при введении в мозг - энцефалит.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной или вирусоноситель. Оба типа вирусов могут вызывать оральный и генитальный герпес. Вирусы передаются контактным путем (с везикулярной жидкостью, при поцелуях - со слюной, при половых контактах - с секретами слизистых оболочек, со спермой), через предметы обихода, реже - воздушно-капельным путем, при родах ребенка. У 80-90% взрослых людей обнаруживают АТ к ВПГ. Начальное инфицирование ВПГ-2 происходит в жизни позже, чем инфицирование ВПГ-1, и коррелирует с возрастанием половой активности.

Герпес широко распространен в виде спорадических случаев и небольших вспышек в детских коллективах, больницах. Возможна реактивация вируса при снижении иммунитета (рецидивирующий герпес).

Микробиологическая диагностика. Исследуют содержимое герпетических везикул, слону, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, спинномозговую жидкость и мозг при летальном исходе. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, наблюдают гигантские многоядерные клетки (синцитий), клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри. Для идентификации вируса используют также ПЦР. Вирус выделяют, заражая культуры клеток. Цитопатический эффект становится видимым через сутки после заражения: клетки округляются с последующим прогрессирующим поражением всей культуры клеток. Заражают также куриные эмбрионы или мышей-сосунков, у которых после внутримозгового заражения развивается энцефалит. Вирус идентифицируют в РИФ и ИФА с использованием моноклональных АТ.

Серодиагностику проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и РН по нарастанию титра АТ больного. Возможно применение иммуноблоттинга.

Характеристика заболевания

Патогенез. Основные входные ворота для вируса - кожа и слизистые оболочки. Чаще вирус вызывает бессимптомную, или латентную, инфекцию. Различают первичный и рецидивирующий простой герпес.

При *первичной инфекции* инкубационный период составляет 2-12 сут. Обычно появляются везикулы с дегенерацией эпителиальных клеток. Основу везикул составляют многоядерные клетки. Пораженные ядра клеток содержат тельца Каудри (эозинофильные включения). Верхушка везикулы через некоторое время вскрывается, образуется язвочка, которая вскоре покрывается струпом, корочкой. Далее наступает заживление.

При инфицировании вирусы, минуя входные ворота эпителия, проходят через чувствительные нервные окончания с дальнейшим передвижением нуклеокапсидов вдоль аксона к телу нейрона в чувствительных ганглиях. Репликация вируса в нейроне приводит к его гибели. Некоторые вирусы герпеса вызывают латентную инфекцию, при которой нейроны содержат вирусный геном, но не погибают.

Клиническая картина. Болезнь начинается с появления на пораженных участках зуда, отека и пузырьков, заполненных жидкостью. При образовании везикул ощущается жгучая боль. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), органы зрения (кератит) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). *Рецидивирующий герпес* обусловлен реактивацией вируса,

сохранившегося в ганглиях, и характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.

Генитальный герпес - результат аутоинокуляции из других пораженных участков тела, но наиболее часто встречается половой путь заражения. Образуются быстроизъязвляющиеся везикулы. У мужчин чаще поражаются головка и тело полового члена, а у женщин - половые губы и вагина, иногда шейка матки.

ВПГ, в основном ВПГ-2, проникает во время прохождения новорожденного через родовые пути матери, вызывая *неонатальный герпес* (*герпес новорожденных*), обнаруживаемый на 6-й день после родов, т.е. с момента заражения. Вирус диссеминирует во внутренние органы с развитием генерализованного сепсиса. Основой предупреждения неонатального герпеса являются выявление и лечение генитального герпеса у матери или проведение кесарева сечения при выраженных клинических симптомах инфекции.

Лечение. Применяют противовирусные химиотерапевтические препараты: ацикловир, фамцикловир, валацикловир, идоксуридин, видарабин, теброфеновую ♠ и флореналевую мази ♠, препараты интерферонов и индукторы интерферонов.

11.5.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Цитомегаловирус (ЦМВ) (от греч. *cytos* - «клетка», *megas* - «большой») вызывает поражение многих органов и тканей. ЦМВ-инфекция протекает разнообразно - от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с летальным исходом.

Характеристика возбудителя

Таксономия. ЦМВ относится к роду *Cytomegalovirus*, семейству *Herpesviridae* и имеет то же строение, что и другие герпес-вирусы.

Культивирование. Вирус реплицируется только в клетках человека (макрофагах, фибробластах и эпителиоцитах). Культивируется на культуре фибробластов и диплоидных клетках легких эмбриона человека с образованием гигантских (цитомегалических) клеток с внутриядерными включениями. Патогенен для обезьян.

Эпидемиология. ЦМВ широко распространен в человеческой популяции. Более 60% населения имеют АТ к этому вирусу. Источник инфекции - больной острой или латентной формой. Входные ворота - слизистые оболочки, кожа, дыхательные пути и плацента (врожденная цитомегалия). Механизмы передачи вируса - контактно-бытовой, респираторный, кровяной, половой. Заражение возможно через слону, кровь, мочу, сперму и грудное молоко. Вирус может передаваться вертикально - от матери к плоду. Инфицирование может быть при половых контактах, переливании крови и трансплантации органов. Острая инфекция проявляется у 95% лиц со СПИДом.

Микробиологическая диагностика. Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слону, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость. Пораженные клетки имеют увеличенные размеры (25-40 мкм) и внутриядерные включения в виде глаза совы (окраска гематоксилин-эозином). Вирус выделяют в культуре фибробластов легких человеческого эмбриона. Идентификацию проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных АТ. АТ (IgM, IgG) к вирусу в сыворотке крови больных определяют в ИФА, РСК, РН.

Характеристика заболевания

Патогенез. Инкубационный период не установлен, так как инфекция чаще протекает в латентной форме. Клинические проявления развиваются при первичном инфицировании

цитомегаловирусом, но чаще формируется латентная инфекция, сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Вирус обладает выраженным тропизмом к эпителию слюнных желез и канальцев почек, где происходит его репродукция. Выделение вируса из организма происходит со слюной и мочой. Реактивация вируса нередко происходит у беременных, у людей после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождаемых снижением иммунитета. ЦМВ-инфекция является ВИЧ-ассоциированной инфекцией.

Клиническая картина. Вирус вызывает латентную инфекцию в почках и слюнных железах, иммунодефицит, пневмонию, нарушение зрения, слуха и умственной деятельности. Наибольшую опасность представляет *врожденная ЦМВ-инфекция*. Около 1% новорожденных инфицируются через плаценту. У них развиваются гепатосplenомегалия, желтуха, кахексия, поражения органов зрения, микроцефалия и другие пороки, приводящие к смерти. Потенциально вирус может вызывать опухоли (аденокарциному предстательной железы и др.).

Иммунитет. Формируется гуморальный и клеточный иммунитет, однако вируснейтрализующие АТ не препятствуют сохранению вируса в организме.

Лечение. Применяют аналоги нуклеозидов - ацикловир, ганцикловир, фоскарнет натрия, иммуномодуляторы - препараты интерферонов, левамизол и индукторы интерферона (полудан♣), а также *нормальный иммуноглобулин человека*.

Профилактика. Необходимо оберегать людей с ослабленным иммунитетом от контактов с инфицированными, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду. При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована не ранее чем через два года (срок персистенции вируса). Для профилактики ЦМВ-инфекции при пересадке органов реципиентам наряду с ацикловиром назначают *анти-ЦМВ иммуноглобулин*.

11.5.3. ВОЗБУДИТЕЛЬ БЕШЕНСТВА

Бешенство (от лат. *- rabies*, греч. *- lyssa*; синоним: водобоязнь, или гидрофобия) - вирусное природно-очаговое и антропургическое зоонозное заболевание с контактным механизмом передачи возбудителя через слону зараженного животного, характеризуемое тяжелым поражением ЦНС с летальным исходом.

Характеристика заболевания

Таксономия. Вирус бешенства относится к семейству *Rhabdoviridae* (от греч. *rabdos* - «пуля, прут»), роду *Lyssavirus*. Это единственный представитель царства *Vira*, который поражает всех теплокровных животных и человека в глобальном масштабе с летальностью 100%.

Морфология и антигенная структура. Вирус бешенства - сложноорганизованный. Вирион имеет форму пули или палочки размером 60-180 нм и состоит из сердцевины (спирального рибонуклеопротеина и матричного белка), окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Существуют два типа вируса: *дикий* (уличный), циркулирующий, патогенный для человека, и *фиксированный* (*virus fixe*), полученный Пастером, не патогенный для человека. Оба типа идентичны по антигенным свойствам. Геном представлен одннитевой линейной минус-РНК, которая совместно с белками N, P, L формирует *рибонуклеопротеин* (РНП), являющийся группоспецифическим АГ, выявляемым в РСК. Основная функция РНП - транскрипция и репликация генома.

Гликопротеиновые шипы липопротеиновой оболочки отвечают за адсорбцию и внедрение вируса в клетку. Они также обладают антигенными и иммуногенными свойствами, являясь протективными АГ (выявляются в РН). Гликопротеины обусловливают

нейроинвазивность и нейровирулентность вируса, взаимодействуя со специфическими к нему рецепторами клеток.

Репродукция. Репродукция вируса и сборка РНП происходят в цитоплазме клетки, где образуются цитоплазматические включения (тельца Бабеша-Негри). Выход вирионов из клетки происходит в результате почкования через ЦПМ клетки. В отличие от вируса уличного бешенства, фиксированный вирус не образует цитоплазматических включений и не выделяется со слюной.

Культивирование. Культивирование вируса осуществляют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, овец) и на ряде культур клеток, в которых вирус вызывает развитие ЦПД и образование включений. В культурах клеток под агаровым покрытием вирус образует бляшки. Вирус бешенства обладает гемагглютинирующими свойствами.

Резистентность. Вирус бешенства сравнительно лабилен и чувствителен к физико-химическим воздействиям. Он быстро погибает под действием солнечных и УФ-лучей, а также при нагревании до 60 °C. Сохраняется при низких температурах (от -20 до -70 °C).

Эпидемиология. Глобальный характер распространения заболевания, развитие энцефалита со 100% летальностью, отсутствие препаратов для лечения развивающегося заболевания ставят бешенство на одно из первых мест по значимости для здоровья человека и животных. Различают *природные и антропургические* (созданные человеком) очаги заболевания. Резервуары и источники инфекции в природных очагах - лисы, волки, енотовидные собаки, песцы, еноты, шакалы, ежи, грызуны, насекомоядные, летучие мыши. В антропургических очагах резервуары и источники инфекции - собаки и кошки. Домашние животные обычно заражаются от диких. Возбудитель накапливается в слюнных железах больного животного и выделяется со слюной.

Механизм передачи вируса - контактный. Заражение происходит при укусах или при ослонении поврежденных кожных покровов и неповрежденных слизистых оболочек. Возможен аэрогенный механизм заражения при посещении пещер, населенных летучими мышами, которые выделяют вирус бешенства со слюной. Описаны случаи заболевания после трансплантации роговицы от донора к реципиенту, а также после пересадки солидных органов (почки, печени, сегментов артерии). От человека к человеку бешенство не передается.

Микробиологическая диагностика. При посмертной диагностике бешенства исследованию подлежит ткань мозга подозрительных на бешенство животных и умерших больных. Гистологический метод экспресс-диагностики основан на обнаружении телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках и гистологических срезах. При отрицательных результатах гистологических исследований применяют РИФ для обнаружения вирусов и их АГ, а также биологическую пробу на мышах-сосунках. Окончательную идентификацию вирусов проводят в РН, РИФ и ИФА. С диагностической целью используют также ПЦР для обнаружения РНК вируса в биоптате мозга.

Для прижизненной диагностики исследуют отпечатки роговицы, биоптаты кожи, взятые из заушной области, волосяные фолликулы с помощью РИФ; выделяют вирус из слюны, спинномозговой и слезной жидкостей путем внутримозгового заражения мышей-сосунков. Возможно определение АТ у больных в сыворотке крови и спинномозговой жидкости с помощью ИФА, непрямой РИФ, РСК, РН, РНГА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Бешенство - острое нейровирусное заболевание. После укуса или ослонения вирус проникает в рану и внедряется в поперечно-полосатые мышцы, где и происходит его первоначальная репликация. В последующем вирус захватывается двигательными или чувствительными нервными окончаниями и транспортируется в ЦНС, где поражает

нейроны. Репликация происходит почти исключительно в сером веществе. При естественном заражении бешенством вирусемия отсутствует. После репликации в нейронах мозга вирус распространяется в обратном направлении по вегетативным нервным волокнам и попадает в слюнные железы, где он обнаруживается уже в конце инкубационного периода, а также в слезные железы, роговицу, волосяные фолликулы и др.

Клиническая картина. Длительность инкубационного периода - от 7 дней до года и более (чаще от 1 до 3 мес), что зависит от локализации укусов, их глубины и обширности. Наиболее короткий инкубационный период отмечается при укусах в область лица, головы, промежности и половых органов, а наиболее продолжительный - при одиночных укусах в туловище и нижние конечности. Продромальный период (1-3 дня) характеризуется лихорадкой, появлением неприятных ощущений в области укуса, подавленностью настроения, появлением чувства страха, раздражительностью. Развившийся *острый энцефалит* характеризуется появлением агрессивности, галлюцинаций, буйства, судорог мышц глотки, гортани, диафрагмы, гидро-, аэро-, фото- и акустофобий. Слюнотечение и дисфагия приводят к появлению пены изо рта, что характерно для больных бешенством. На 3-7-й день болезни наступает паралитическая фаза заболевания. Смерть больного наступает от паралича сосудов двигателного и дыхательного центров.

У человека бешенство неизлечимо и всегда заканчивается летально.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет не изучен, так как больной обычно погибает.

Лечение и профилактика. Эффективного лечения бешенства не существует. Профилактика бешенства у человека состоит из предупреждения инфицирования и развития заболевания у укушенного человека.

Первую вакцину против бешенства получил Л. Пастер путем пассирования возбудителя бешенства через мозг кролика. К 133-му пассажу уличного вируса бешенства инкубационный период снизился с 15-20 до 7 дней. В последующем инкубационный период не изменялся. Полученный вирус с постоянным инкубационным периодом Л. Пастер назвал фиксированным, в отличие от уличного вируса. Фиксированный вирус утратил вирулентность для других видов животных.

В настоящее время используют *антирабическую культуральную концентрированную очищенную инактивированную сухую вакцину*, в состав которой входит вакциненный штамм вируса Внуково 32/107.

Предупреждение инфицирования человека включает контроль над численностью основных носителей вируса в природе и бездомных домашних животных, а также их иммунизацию в целях создания вокруг человека зоны, свободной от вируса. Для создания искусственного активного приобретенного иммунитета вакцинопрофилактику проводят у людей, работа которых связана с риском заражения: ветеринаров, лесников и охотников, собаколовов, сотрудников лабораторий.

Лечебно-профилактическую иммунизацию проводят при контакте и укусах людей бешеными, подозрительными на бешенство и неизвестными животными. Антирабическая помощь включает обработку раны и немедленное введение *антирабической вакцины* или комбинированное применение *антирабического иммуноглобулина* (гетерогенного или гомологичного) и *вакцины*.

11.5.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Папилломавирусная инфекция вызывается вирусами папилломы человека (ВПЧ), которые относятся к группе онкогенных вирусов и вызывают у человека образование как

добропачественных бородавок и папиллом, так и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек.

Характеристика возбудителей

Таксономия. Семейство *Papillomaviridae* имеет 16 родов, из которых 5 включают ВПЧ.

Морфология. Папилломавирусы - простоорганизованные вирусы. Вирион состоит из капсида, построенного по кубическому типу симметрии, диаметром 55 нм, в который заключена двухцепочечная ДНК кольцевой формы. Существует более 100 типов ВПЧ.

Репродукция. Папилломавирусы высокотропны к эпителиальным клеткам кожи и слизистых оболочек. Они вызывают продуктивную инфекцию только в дифференцированных клетках плоского эпителия. Размножающиеся клетки базального слоя не способны к поддержанию полного репродуктивного цикла. В искусственных условиях вирусы не культивируются.

Эпидемиология. Передача вирусов осуществляется при тесном контакте. Вирусные частицы выделяются от поверхности папилломных повреждений и через микротравмы инфицируют клетки пролиферирующего базального слоя других участков тела или у других особей.

Микробиологическая диагностика. В связи с тем что ВПЧ не культивируются в искусственных условиях, диагностику рака шейки матки и других новообразований, вызванных ВПЧ, осуществляют различными модификациями ПЦР, а также сочетанным методом молекулярной гибридизации и гистохимического анализа, позволяющим не только определить наличие вирусной ДНК в клетке, но и выявить ее локализацию в клетке.

Характеристика заболевания

Патогенез. Из 100 типов ВПЧ большинство вызывают образование добропачественных бородавок, папиллом и кондилом в области половых органов, ануса, на слизистых оболочках дыхательных путей, пищеварительной системы и на коже. В клетках добропачественных образований ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плазмидной формы кольцевой двухцепочечной ДНК.

В раковых клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков ранних генов, которые инактивируют подавляющие опухолевый рост белки p53 и Rb (см. раздел 11.6.2).

Определенные типы ВПЧ, в частности 2, 5, 8, способны вызывать рак кожи, злокачественные опухоли в полости рта, гортани. Типы 6 и 11 вызывают как добропачественные папилломы половых органов у взрослых, так и кондиломы гортани у детей, которые инфицировались от зараженных матерей при родах (во время прохождения через родовые пути).

Типы 16 и 18 ВОЗ в 1996 г. признала основными возбудителями рака шейки матки. Передача этих вирусов осуществляется половым путем. Носителями этого типа вирусов считаются лица мужского пола.

Иммунитет. Течение инфекции усугубляется при снижении клеточного иммунитета

Профилактика. Имеется рекомбинантная вакцина «Gardasil», полученная путем синтеза в дрожжевых клетках вирусоподобных частиц, состоящих из L1-белка четырех типов: 6, 11, 16, 18. Вакцинации подлежат лица женского пола, начиная с 11 лет. Вакцину применяют для предупреждения развития персистирующей инфекции и предраковых состояний.

11.6. ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Впервые этиологическую роль вирусов в развитии опухолей продемонстрировал П. Раус в 1910 г. на примере саркомы кур, хотя гипотезы о вирусной этиологии опухолей выдвигались и ранее. В 30-е гг. XX в. была показана роль фильтрующих агентов в развитии папилломы и рака кожи у кроликов, рака молочной железы у мышей, лимфомы у цыплят. В 1946 г. российский вирусолог Л. А. Зильбер опубликовал монографию «Вирусная теория происхождения злокачественных новообразований», в которой изложил свою вирусогенетическую теорию происхождения опухолей. Основу этой теории составляет постулат о необходимости тесного контакта геномов вируса и клетки для последующей ее трансформации. Благодаря развитию молекулярной биологии вирусогенетическая теория онкогенеза в начале 70-х гг. XX в. нашла экспериментальное подтверждение.

В настоящее время установлена связь вирусной инфекции и последующей трансформации клетки для вирусов, входящих в следующие семейства:

- РНК-содержащих: семейство *Retroviridae*, вирус гепатита С;
- ДНК-содержащих: семейства *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae 12, 18, 31*, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*.

11.6.1. РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Представители семейства *Retroviridae* родов от α до ϵ - сложноорганизованные вирусы, генетический материал которых представлен двумя идентичными плюс-цепями РНК. В состав капсида, построенного по кубическому типу симметрии, заключен фермент ревертаза (обратная транскриптаза). Капсид окружен липопротеиновой оболочкой с шипами. В процессе вирусной инфекции ревертаза инициирует синтез ДНК на матрице вирусной РНК. Синтезированная ДНК замыкается в кольцо и встраивается в хромосому клетки, формируя провирус.

Retroviridae не культивируются на куриных эмбрионах и культивируются на специальных культурах клеток и в организме чувствительных животных.

Механизм онкогенеза, вызываемого онковирусами, связан с функционированием онкогенов, имеющихся в геноме всех клеток человека и животных. В нормальных здоровых тканях онс-ген находится в неактивном состоянии, в форме проонкогена. В настоящее время известны более двух десятков онс-генов, функционирование которых приводит к трансформации клетки. Включение в геном клетки ДНКпровириуса может приводить к активации онс-гена, результатом чего является трансформация клетки. Кроме того, в процессе исключения ДНК-провириуса из хромосомы клетки онс-ген может встроиться в вирусный геном и в его составе попасть в новые клетки в активном состоянии. Помимо онковирусов, активацию проонкогена могут вызвать мутагены, подвижные генетические элементы.

К семейству *Retroviridae*, роду *Deltaretrovirus* относятся вирусы, поражающие CD4-Т-лимфоциты, для которых доказана этиологическая роль в развитии опухолевого процесса у людей: HTLV-1, HTLV-2. Они являются возбудителями *T-клеточного лейкоза* у взрослых и *волосатоклеточного лейкоза*. Оба вируса передаются половым, трансфузионным и трансплацентарным путями. Заболевания, вызываемые вирусами, характеризуются медленным развитием (инкубационный период длится до 20 лет с момента заражения) и летальным исходом. Заболевания встречаются у коренного населения Сахары, Антильских островов, южных островов Японии, а также в России (Восточной Сибири и на Дальнем Востоке).

Специфические профилактика и лечение не разработаны.

11.6.2. ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

У большинства ДНК-содержащих вирусов механизмы вызываемого ими онкогенеза схожи. Это связано с тем, что такие вирусы вызывают трансформацию тех клеток, в которых они не реплицируются, с формированием нового поколения вирионов.

Механизм онкогенеза, вызываемого ДНК-содержащими вирусами, связан с инактивацией опухоль-супрессирующих клеточных белков, генов p53 и Rb. Белок p53 является супрессором опухолевого роста и ограничивает деление клеток. Rb (от англ. *retinoblastoma* - «ретинобластома») - белок, который осуществляет контроль за клеточной пролиферацией.

Семейство *Papillomaviridae*. Данное семейство включает вирусы папилломы кроликов, коров, собак, человека. Вирусы папилломы человека, среди которых типы 16 и 18, передаваемые половым путем, в 1996 г. были признаны ВОЗ основными возбудителями рака шейки матки, подробно рассмотрены в подразделе 11.5.4.

Вирус гепатита В. Этот вирус вызывает развитие первичного рака печени. Опухоль развивается у хронических носителей вируса, у которых вирусная ДНК интегрирована в геном гепатоцита, в результате чего возможны избыточный синтез и накопление HBx-АГ, инактивирующего супрессор опухолевого роста p53.

Семейство *Poxviridae*. В состав семейства входит вирус контагиозного моллюска, патогенный для человека. Этот вирус вызывает образование доброкачественных эритематозных узелков, локализующихся на коже лица, шеи, век, половых органов. Болезнь передается при прямом и половом контактах.

Семейство *Herpesviridae*. Онкогенез у человека связан с вирусами герпеса человека типов 6 и 8 (ВГЧ-6 и ВГЧ-8) и вирусом Эпстайна-Барр (ВЭБ). С ВЭБ связывают лимфому Беркитта - опухоль верхней челюсти, встречаемую у детей и юношей в странах Африки, и карциному носоглотки, которая в основном поражает мужское население в некоторых районах Китая. ВГЧ-6 связывают с развитием неходжкинской лимфомы, а ВГЧ-8 - с саркомой Капоши.

Данные о способности адено-вирусов вызывать онкогенез у человека отсутствуют.

11.7. ПРИОНЫ, МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Вирусы, известные как возбудители острых вирусных инфекций, могут вызывать так называемые медленные вирусные инфекции. Так, например, вирусы кори и краснухи иногда вызывают соответствующие им медленные, длительно текущие вирусные инфекции: подострый склерозирующий панэнцефалит и прогрессирующий краснушный панэнцефалит.

Медленные вирусные инфекции характеризуются необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы), своеобразным поражением органов и тканей (преимущественно ЦНС), медленным, неуклонным прогрессированием заболевания, неизбежным летальным исходом. Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы - возбудители прионных болезней.

Прионные болезни - группа прогрессивных нарушений, которые воздействуют на ЦНС человека и животных. У людей нарушаются функции ЦНС, наступают изменения личности, расстройства движений. Симптомы болезни продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет, заканчиваясь летальным исходом.

Прионы - белковые инфекционные частицы (от сокр. англ. *proteinaceous infection particle*). Прионный белок обозначается как PrP (от англ. *Prion Protein*) и существует в двух изоформах - клеточной, нормальной (PrP^c), и измененной, патологической (PrP^{Sc}).

PrPс (от англ. *cellular Prion Protein*) - клеточная, или нормальная, изоформа прионного белка, детерминируемая геном прионного белка человека. Нормальный PrPс появляется на поверхности клетки, чувствителен к протеазе, регулирует передачу нервных импульсов, циркадные ритмы (суточные циклы), участвует в метаболизме меди в ЦНС и регуляции деления стволовых клеток костного мозга. Кроме этого PrPс обнаружен в селезенке, лимфатических узлах, коже, ЖКТ и фолликулярных дендритных клетках. Под влиянием *патологического приона*, обозначаемого как *PrPsc* (от англ. *scrapie Prion Protein*, названия прионной болезни овец скрепи - *scrapie*) или *PrPcj* (при прионной болезни Крейтцфельдта-Якоба) происходит изменение конформации нормального, клеточного, приона (PrPс), в результате чего он превращается в патологический прион. Такие прионы устойчивы к протеолизу, излучениям, высокой температуре, формальдегиду, глютаральдегиду, β -пропиолактону и не вызывают воспаления и иммунной реакции. Они также отличаются способностью к агрегации в амилоидные фибриллы, гидрофобностью и вторичной структурой в результате повышенного содержания β -складочных структур. Патологические прионы (PrPsc) накапливаются в нейронах, придавая клетке губкообразный вид, вызывая губкообразные (спонгиоформные) энцефалопатии.

Прионы - неканонические патогены, вызывающие трансмиссивные губкообразные энцефалопатии человека: кури, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, а также ряд других заболеваний человека (синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, семейную фатальную бессонницу, амиотрофический лейкоспонгиоз) и животных (скрепи овец и коз, трансмиссивную энцефалопатию норок, хроническую изнуряющую болезнь находящихся в неволе оленя и лося, губкообразную энцефалопатию крупного рогатого скота, губкообразную энцефалопатию кошек).

Пути передачи прионов:

- алиментарный путь - через инфицированные продукты животного происхождения, пищевые добавки из сырых бычьих органов;
- передача прионов при гемотрансфузии, введении препаратов животного происхождения, пересадке органов и тканей, использовании инфицированных хирургических и стоматологических инструментов;
- передача прионов через иммунобиопрепараты (известно более 100 случаев передачи болезни Крейтцфельдта-Якоба в результате введения соматотропного гормона роста детям для лечения карликовости; передача прионов с другими гормонами, ферментами, миелопептидами).

При пищевой цепи передачи патологические прионы, попав в кишечник, транспортируются в кровь и лимфу. После периферической репликации в селезенке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях они переносятся в мозг через периферические нервы (нейроинвазия). Возможно прямое проникновение прионов в мозг через гематоэнцефалический барьер. Репликация патологических прионов в лимфоидных тканях связана с наличием большого количества PrPс на фолликулярных дендритных клетках.

Микробиологическая диагностика. При прионной патологии характерны губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутствие инфильтратов воспаления. Гистологические препараты из биоптатов мозга окрашивают на амилоид. В спинномозговой жидкости выявляют белковые маркеры прионных мозговых нарушений. Проводят генетический анализ прионного гена.

Патогенез. Патологический процесс может вызываться в результате мутации в гене PrPс или при попадании в организм экзогенного патологического приона. Некоторые агенты, вызывающие прионные болезни, накапливаются сначала в лимфоидных тканях. Прионы, попадая в мозг, накапливаются в нем в больших количествах, вызывая *амилоидоз* (отложение

амилоида с развитием атрофии и склероза ткани) и *астроцитоз* (разрастание астроцитарной нейроглии, гиперпродукцию глиальных волокон). Образуются фибриллы, агрегаты белка или амилоида и губкообразные изменения мозга (трансмиссивные губкообразные энцефалопатии). В результате изменяется поведение, нарушается координация движений, развивается истощение со смертельным исходом.

Иммунитет не формируется.

Профилактика. Введение ограничений на использование лекарственных препаратов животного происхождения. Прекращение производства гормонов гипофиза животного происхождения. Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки. Использование резиновых перчаток при работе с биологическими жидкостями больных. Для обезвреживания инструментов и объектов окружающей среды рекомендуют автоклавирование (при температуре 134 °C - 30 мин, 121 °C - 4 ч), сжигание, дополнительную обработку отбеливателем и однонормальным раствором NaOH в течение 1 ч.

КУРУ

Куру - прионная болезнь, ранее распространенная среди папуасов (в переводе означает «дрожание» или «дрожь») на о. Новая Гвинея в результате ритуального каннибализма - поедания недостаточно термически обработанного инфицированного прионами мозга погибших сородичей. В результате поражения ЦНС нарушаются координация движений, походка, появляются озноб, эйфория («хочущая смерть»). Смертельный исход наступает через год.

БОЛЕЗНЬ КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба - прионная болезнь (инкубационный период составляет до 20 лет), протекающая в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом через 4-5 мес при классическом и через 13-14 мес - при новом варианте болезни.

Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни Крейтцфельдта-Якоба:

- при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, например, мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота;

- при трансплантации тканей, переливании крови, применении гормонов и других биологически активных веществ животного происхождения, при использовании недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, прозекторских манипуляциях;

- при гиперпродукции PrP и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrPc в PrPsc. В случае нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба нарушения развиваются в более молодом возрасте (средний возраст - 28 лет), в отличие от классического варианта (средний возраст - 68 лет). Заболевание может развиваться в результате мутации или вставки в области прионового гена.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Перечислите антигены вируса гриппа, с которыми связано изменение подтипов в результате дрейфа и шифта, приводящее к возникновению новых эпидемий.

2. Назовите метод, с помощью которого проводят обследование населения на ВИЧ-инфекцию.

3. Назовите маркер, по которому оценивают инфицированность человека вирусом гепатита В.

4. Охарактеризуйте экологическую группу вирусов, которые передаются человеку через укусы членистоногих.

5. Укажите заболевание, для профилактики которого используют антирабическую вакцину.

6. Перечислите вакцины, которые используют для профилактики полиомиелита.

7. Отметьте вирусы, которые являются онкогенными:

а) вирус гепатита В;

б) прионы;

в) вирус папилломы человека;

г) вирус простого герпеса.

8. Отметьте вирусы, заражение которыми опасно для беременных в плане возникновения патологии плода:

Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни Крейтцфельдта-Якоба:

- при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, например, мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота;

- при трансплантации тканей, переливании крови, применении гормонов и других биологически активных веществ животного происхождения, при использовании недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, прозекторских манипуляциях;

- при гиперпродукции PrP и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrPc в PrPsc. В случае нового варианта болезни Крейтцфельдта-Якоба нарушения развиваются в более молодом возрасте (средний возраст - 28 лет), в отличие от классического варианта (средний возраст - 68 лет). Заболевание может развиваться в результате мутации или вставки в области прионового гена.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Перечислите антигены вируса гриппа, с которыми связано изменение подтипов в результате дрейфа и шифта, приводящее к возникновению новых эпидемий.

2. Назовите метод, с помощью которого проводят обследование населения на ВИЧ-инфекцию.

3. Назовите маркер, по которому оценивают инфицированность человека вирусом гепатита В.

4. Охарактеризуйте экологическую группу вирусов, которые передаются человеку через укусы членистоногих.

5. Укажите заболевание, для профилактики которого используют антирабическую вакцину.

6. Перечислите вакцины, которые используют для профилактики полиомиелита.

7. Отметьте вирусы, которые являются онкогенными:

а) вирус гепатита В;

б) прионы;

в) вирус папилломы человека;

г) вирус простого герпеса.

ГЛАВА 12. ПАРАЗИТОЛОГИЯ

12.1. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Простейших выявляют в различных биологических материалах, взятых от больного.

Фекалии исследуют в день дефекации (обычно доставляют в лабораторию утром), причем вегетативные подвижные формы дизентерийной амебы выявляют не позднее 20 мин после дефекации, а вегетативные формы других простейших (лямблий, диэнтамеб) исследуют в течение первых 1-1,5 ч после дефекации.

Кровь доставляют в лабораторию в стерильных пробирках (для серологических исследований) или в виде мазков и препарата «толстая капля» для исследования на малярию.

Микроскопический метод - основной метод диагностики протозойных инфекций. Микроскопируют мазки, окрашенные по Романовскому-Гимзе или Райту. Иногда применяют *серологический*, *аллергологический*, *биологический* и *молекулярно-генетический* (ПЦР и др.) методы диагностики.

Исследование фекалий. Фекалии исследуют в день дефекации. Из фекалий, внесенных в небольшом количестве (с булавочную головку) в каплю физиологического раствора, готовят мазок в виде негустой эмульсии на предметном стекле и смешивают с каплей 1% раствора Люголя. На приготовленную смесь наносят покровное стекло и микроскопируют с окуляром x 10 и объективом x 40 для выявления амеб и жгутиковых (лямблий и диэнтамеб). Дополнительно изучают трофозоиты дизентерийной амебы при окраске буферным раствором метиленового синего. Ооцисты криптоспоридий выявляют модифицированными методами окраски по Цилю-Нильсену. Они окрашиваются в красный цвет (кислотоустойчивые).

Исследование крови. Для исследования крови готовят тонкий мазок и толстую каплю, которые окрашивают по Романовскому-Гимзе или Райту. Для приготовления *тонкого мазка* на край предметного стекла наносят небольшую каплю крови, к которой касаются краем шлифованного стекла, наклоненного под углом 45° к предметному стеклу. Растекшуюся каплю по шлифованному краю быстро и равномерно передвигают к противоположному краю стекла. Мазок должен быть равномерным и тонким по всей поверхности стекла. Дату исследования, фамилию и инициалы или номер истории болезни наносят простым карандашом на высохшем мазке (надпись не смывается после окрашивания).

Основной метод выявления плазмодий малярии - изучение *толстой капли* на подкладке. Для этого на предметном стекле готовят мазок крови с помощью края шлифованного стекла. Невысохшей (влажной) поверхностью мазка прикасаются к капле крови, которая при покачивании предметного стекла распределяется (растекается) на большую площадь. Оптимальную толщину полученного препарата определяют возможностью рассматривания печатного текста через толстую каплю.

Для фиксации препаратов применяют метиловый спирт (1-2 мин), этиловый спирт (10 мин) или смесь Никифирова (20 мин). Толстую каплю не фиксируют.

12.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12.2.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Токсоплазмоз - зоонозная болезнь, вызванная простейшими *Toxoplasma gondii*, сопровождаемая паразитемией и поражением ЦНС, печени, почек, легких, сердца,

мышц и глаз (хориоретинит). У человека заболевание протекает хронически, часто бессимптомно.

Характеристика возбудителя

Toxoplasma gondii - облигатный внутриклеточный паразит, жизненный цикл которого включает образование трофозоитов, ооцист, псевдоцист и цист.

Ооцисты образуются при половом размножении паразита в клетках слизистой оболочки кишечника кошки и представителей семейства кошачьих - окончательных хозяев токсоплазм. Попав в кишечник человека (например, с немытыми овощами и фруктами), ооцисты высвобождают *спорозоиты*, которые распространяются по лимфатическим сосудам, размножаются внутриклеточно бесполым путем, образуя трофозоиты. *Трофозоиты* имеют характерную форму апельсиновой дольки или полумесяца с закругленным задним концом. При окраске их по Романовскому-Гимзе цитоплазма окрашивается в голубой, а ядро - в рубиново-красный цвет. Часто трофозоиты скапливаются, образуя *псевдоцисты*, окруженные мембраной вакуоли, в клетках лимфатических узлов, печени и в макрофагах легких. *Цисты* также образуются внутри клеток хозяина, сохраняясь десятилетиями (хроническая инфекция). Они имеют плотную оболочку и содержат более сотни паразитов.

Культивирование. Токсоплазмы культивируют на куриных эмбрионах и культурах тканей, а также путем заражения белых мышей.

Резистентность. Ооцисты могут в течение года сохранять жизнеспособность в окружающей среде. Токсоплазмы быстро погибают при температуре 55 °C, высокочувствительны к 50% спирту, 5% раствору NH₄OH.

Эпидемиология. Животные заражаются через пищу и воду, содержащие ооцисты, выделяемые кошками. Люди тоже заражаются через пищу и воду, содержащие ооцисты, выделяемые кошками, а также при употреблении недостаточно термически обработанных мяса, молока, яиц, содержащих псевдоцисты и цисты. Реже токсоплазмы попадают контактным (через поврежденную кожу и слизистые оболочки) или воздушно-пылевым путями. При *врожденном токсоплазмозе* возбудитель проникает в плод через плаценту. Иногда заражение происходит в результате гемотрансфузии, трансплантации органов.

Микробиологическая диагностика. Микроскопируют мазки из биоптатов, крови, спинномозговой жидкости, пунктатов лимфатических узлов, плодных оболочек, окрашенных по Романовскому-Гимзе или Райту.

Серологический метод (ИФА, РИФ, РНГА, РСК) является основным в диагностике токсоплазмоза: появление IgM-АТ свидетельствует о ранних сроках заболевания; IgG-АТ достигают максимума на 4-8-й неделе болезни. Используют также аллергический метод - внутрикожную пробу с токсоплазмом. Биологический метод применяют реже (путем парентерального введения мышам инфицированного материала). Возможно применение ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. Токсоплазмы, попадая в тонкую кишку, достигают с током лимфы регионарных лимфатических узлов, размножаются в них, проникают в кровь и распространяются по всем органам, проникают в клетки ретикулоэндотелиальной системы, где образуют псевдоцисты и цисты.

Клиническая картина. Первоначальная инфекция (в том числе у беременных) - бессимптомная в 90% случаев. У оставшихся 10% клинические проявления неспецифичны: увеличиваются затылочные лимфатические узлы, могут развиться миалгия, миокардит, гепатит, пневмония или энцефалит. Инкубационный период составляет 2 нед. Токсоплазмы поражают нервные клетки, печень, почки, легкие, сердце, мышцы, органы зрения. При

острой фазе инвазии наблюдаются паразитемия и скопления токсоплазм в тканях в виде псевдоцист; хроническая фаза характеризуется образованием тканевых цист.

При инфицировании беременной (чаще в I триместре), особенно при паразитемии, возможны развитие плацентита, инвазия токсоплазмами плода и его гибель или самопроизвольный выкидыш, рождение детей с дефектами развития.

Иммунитет. Иммунитет - нестерильный, клеточный и гуморальный. Развивается аллергия (ГЗТ). При врожденном токсоплазмозе в крови матери и ребенка выявляют высокий уровень специфических АТ.

Лечение. Наиболее эффективно применение комбинации пираметамина с сульфаниламидаами. При беременности вместо пираметамина рекомендуют применение спирамицина, который не проходит через плаценту.

Профилактика. Для профилактики врожденного токсоплазмоза следует обследовать на АТ женщин, планирующих беременность. Важно соблюдать гигиенические требования, в частности, мытье рук перед едой; необходима тщательная термическая обработка мяса. Следует избегать контакта с беспризорными кошками.

12.2.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ АМЕБИАЗА

Амебиаз - антропонозная болезнь, вызванная амебой *Entamoeba histolytica*, сопровождаемая язвенным поражением толстой кишки, частым жидким стулом, тенезмами и дегидратацией (амебной дизентерией), а также развитием абсцессов в различных органах.

Характеристика возбудителя

Различают три формы дизентерийной амебы: малую вегетативную, большую вегетативную и цистную (рис. 12.1). *Малая вегетативная (просветная) форма* обитает в просвете верхнего отдела толстой кишки как безвредный комменсал. *Большая вегетативная форма* (патогенная, тканевая) образуется из малой вегетативной формы, имеет псевдоподии, может фагоцитировать эритроциты. Обнаруживается в свежих испражнениях при амебиазе. *Цистная форма* (покоящаяся стадия) представлена цистой. Зрелая циста содержит четыре ядра.

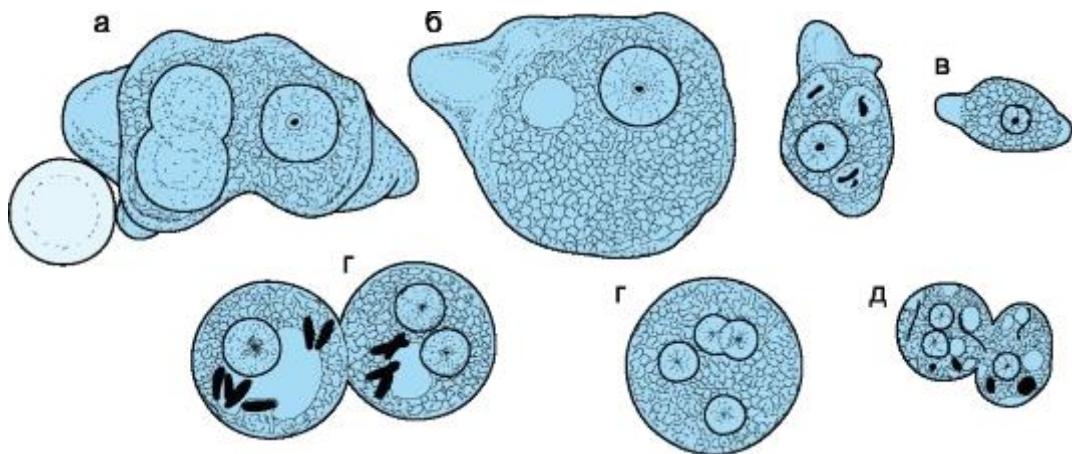


Рис. 12.1. Морфология амеб: а, б - трофозоиты *Entamoeba histolytica*, один из которых поглощает эритроциты; в - *Entamoeba hartmanni* - трофозоит с пищевой вакуолью; г - цисты с 1, 2 и 4 ядрами; д - двухъядерная (слева) и одноядерная (справа) прецисты *Entamoeba hartmanni*

Резистентность. Вегетативные формы возбудителя вне организма быстро погибают. Цисты сохраняются в фекалиях и воде при температуре 20 °C в течение 2 нед. В продуктах

питания, на овощах и фруктах цисты сохраняются в течение нескольких дней. При кипячении они погибают.

Эпидемиология. Источник инфекции - человек. Механизм передачи амеб - фекально-оральный, пути передачи - алиментарный, водный и контактно-бытовой. Заражение происходит при занесении цист с продуктами питания, особенно овощами и фруктами, реже с водой, через предметы домашнего обихода. Распространению цист способствуют мухи и тараканы. Наибольшая заболеваемость наблюдается в регионах тропического и субтропического климата.

Микробиологическая диагностика. Основной метод - микроскопическое исследование испражнений больного, а также содержимого абсцессов. Мазки окрашивают раствором Люголя или гематоксилином. *E. histolytica* дифференцируют по цистам и трофозоитам от других кишечных простейших. АТ к возбудителю выявляют в РНГА, ИФА, непрямой РИФ, РСК и др. ПЦР позволяет определять в фекалиях маркерные участки ДНК *E. histolytica*.

Характеристика заболевания

Патогенез. Из цист, попавших в кишечник, образуются просветные формы амеб, которые обитают в толстой кишке, не вызывая заболевания («здоровое носительство»). Просветные формы ведут себя как комменсалы кишечника, питаясь его содержимым, не оказывая вредных воздействий.

Клиническая картина. При снижении иммунитета организма просветные формы амеб внедряются в стенку кишки и размножаются в виде тканевых форм. Развивается *кишечный амебиаз*, которому способствуют некоторые представители микрофлоры кишечника. Трофозоиты тканевой формы проникают в стенку толстой кишки, вызывая коагуляционный некроз и кратерообразные язвы с подрытыми краями. Они способны фагоцитировать эритроциты (эритрофаги, гематофаги), могут обнаруживаться в свежевыделенных фекалиях человека. У больных появляется жидкий стул с кровью («малиновое желе»), сопровождаемый тенезмами, лихорадкой и дегидратацией. *Внекишечный амебиаз* развивается при проникновении амеб с током крови в печень, легкие, головной мозг и другие органы. Образуются амебные абсцессы. Возможно развитие *кожного амебиаза*: на коже перианальной области и промежности образуются эрозии и малоболезненные язвы.

Иммунитет нестойкий.

Лечение. Применяют метронидазол, тинидазол, мексаформ*.

Профилактика. Для профилактики амебиаза важно выявлять и лечить цистовыделителей и носителей амеб, а также проводить общигигиенические мероприятия.

12.2.3. ВОЗБУДИТЕЛИ КРИПТОСПОРИДИОЗА

Криптоспоридиоз - болезнь, вызванная простейшими рода *Cryptosporidium* (главным образом *C. parvum*), сопровождаемая поражением слизистых оболочек кишечника, явлениями гастроэнтерита и диареи.

Характеристика возбудителей

Криптоспоридии распространены среди млекопитающих, птиц, рептилий и рыб. В кишечнике хозяина образуются ооцисты, кото-

Характеристика заболевания

Патогенез. Из цист, попавших в кишечник, образуются просветные формы амеб, которые обитают в толстой кишке, не вызывая заболевания («здоровое носительство»). Просветные формы ведут себя как комменсалы кишечника, питаясь его содержимым, не оказывая вредных воздействий.

Клиническая картина. При снижении иммунитета организма просветные формы амеб внедряются в стенку кишки и размножаются в виде тканевых форм. Развивается *кишечный амебиаз*, которому способствуют некоторые представители микрофлоры кишечника. Трофозоиты тканевой формы проникают в стенку толстой кишки, вызывая коагуляционный некроз и кратерообразные язвы с подрытыми краями. Они способны фагоцитировать эритроциты (эритрофаги, гематофаги), могут обнаруживаться в свежевыделенных фекалиях человека. У больных появляется жидкий стул с кровью («малиновое желе»), сопровождаемый тенезмами, лихорадкой и дегидратацией. *Внекишечный амебиаз* развивается при проникновении амеб с током крови в печень, легкие, головной мозг и другие органы. Образуются амебные абсцессы. Возможно развитие *кожного амебиаза*: на коже перианальной области и промежности образуются эрозии и малоболезненные язвы.

Иммунитет нестойкий.

Лечение. Применяют метронидазол, тинидазол, мексаформ*.

Профилактика. Для профилактики амебиаза важно выявлять и лечить цистовыделителей и носителей амеб, а также проводить общегигиенические мероприятия.

12.2.3. ВОЗБУДИТЕЛИ КРИПТОСПОРИДИОЗА

Криптоспоридиоз - болезнь, вызванная простейшими рода *Cryptosporidium* (главным образом *C. parvum*), сопровождаемая поражением слизистых оболочек кишечника, явлениями гастроэнтерита и диареи.

Характеристика возбудителей

Криптоспоридии распространены среди млекопитающих, птиц, рептилий и рыб. В кишечнике хозяина образуются ооцисты, которые выделяются с фекалиями. После заглатывания ооцист в тонкой кишке из них высвобождаются четыре червеобразных спорозоита, которые превращаются во внутриклеточные трофозоиты, размножающиеся множественным бесполым делением с образованием мерозоитов. Мерозоиты выходят в просвет кишки и повторяют новый цикл размножения. Часть новых мерозоитов превращается в половые формы - микро- и макрогаметы. После слияния этих гамет образуется ооциста, содержащая спорозоиты. Ооцисты, выживая в окружающей среде, способны заразить нового хозяина.

Резистентность. Ооцисты сохраняются в окружающей среде несколько месяцев. Они резистентны к дезинфицирующим веществам, хлорированию воды, озону, чувствительны к 10% формалину, 5% раствору аммиака. Погибают при температуре 65 °C.

Эпидемиология. Источники инфекции-люди и животные (кошки, собаки, ягнята, поросыта, телята, кролики, грызуны, птицы). Криптоспоридии передаются фекально-оральным механизмом (с пищей или водой), при контакте, иногда аэрогенным путем. Они частично разрушают ворсинки эпителиоцитов и нарушают всасывание жидкости в кишечнике с развитием водянистой диареи. Это одна из основных причин диареи в детских учреждениях. Криптоспоридиоз развивается чаще на фоне иммунодефицита (оппортунистическая инфекция).

Микробиологическая диагностика. Ооцисты обнаруживают микроскопическим методом в фекалиях, иногда в мокроте, биоптатах кишечника. Для этого мазки красят в модификации по Цилю-Нильсену (кислотоустойчивые ооцисты красного цвета) или по Романовскому-Гимзе. Возможно применение ПЦР и выявление АГ криптоспоридий в кале и бронхоальвеолярном лаваже с помощью ИФА и РИФ.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 2-7 дней до 2 нед. Клиническая картина разнообразна - от острой диареи с тошнотой и болями в животе до хронических поражений ЖКТ.

Лечение. При криптоспоридиозе проводят симптоматическое лечение. Возможно применение паромомицина*.

Профилактика. Проводят общегигиенические мероприятия. Целесообразна также обработка против ооцист в животноводческих фермах, больницах и детских учреждениях. Для задержки простейших воду рекомендуют фильтровать через системы, задерживающие частицы размером 1 мкм и менее. Положительный эффект оказывает обработка воды УФ-лучами или озоном.

12.2.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ ЛЯМБЛИОЗА

Лямблиоз (жиардиоз) - болезнь, вызванная *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*), протекающая в латентной или манифестной формах в виде дисфункции кишечника с явлениями энтерита.

Характеристика возбудителя

Вегетативная клетка лямблий (трофозоит) - плоская, грушевидной формы, содержит два ядра (рис. 12.2) и четыре пары жгутиков. Лямблии размножаются продольным делением. Они прикрепляются к эпителиоцитам кишечника с помощью присасывательного диска и за счет адгезии микровыростов плазмолеммы паразита. Обитают лямблии в верхних отделах кишечника, а при менее благоприятных условиях в нижних отделах кишечника они образуют овальные четырехядерные цисты, окруженные двухконтурной оболочкой.

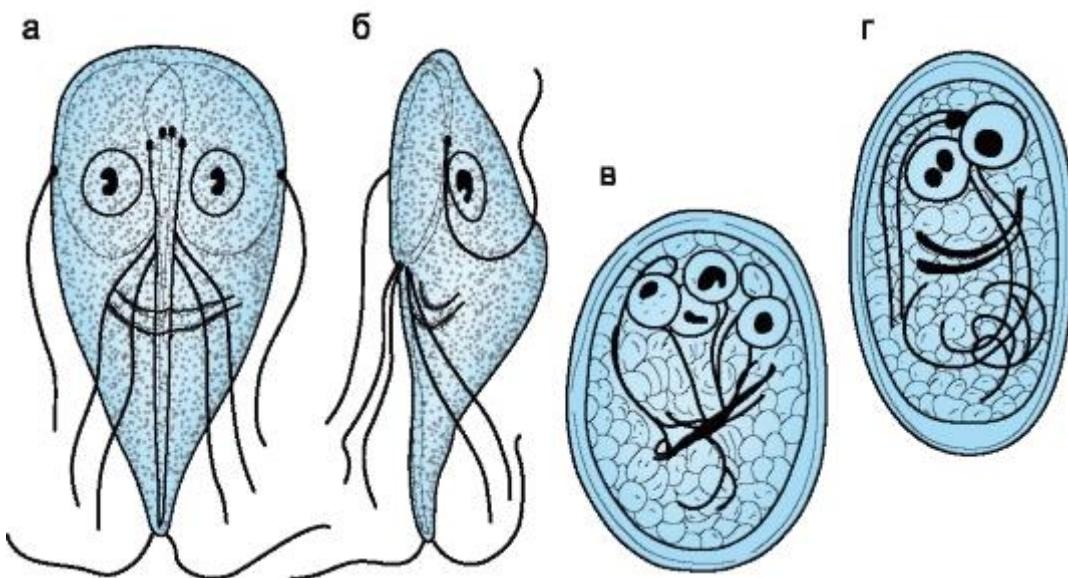


Рис. 12.2. *Lamblia intestinalis*, вегетативные формы: а - вид спереди; б - сбоку; в, г - цисты

Резистентность. Цисты лямблий устойчивы к низким температурам и хлорированной воде. Мгновенно погибают при кипячении. В почве и воде они сохраняются более 2 мес.

Эпидемиология. Источники инфицирования цистами - люди, реже собаки, крупный рогатый скот, бобры, ондатры, олени. Механизм заражения - фекально-оральный через загрязненные воду, пищу, руки и предметы обихода. Возможны водные вспышки диареи.

Микробиологическая диагностика. В мазках из кала выявляют цисты (окраска раствором Люголя). В случае диареи и при дуоденальном зондировании в нативных

препаратах обнаруживают вегетативные формы. Используется серологический метод (возможно определение нарастания титра АТ в ИФА и непрямой РИФ).

Характеристика заболевания

Патогенез. Лямблии обитают в двенадцатиперстной и тощей кишке. Размножаясь в большом количестве, они блокируют слизистую оболочку, нарушая пристеночное пищеварение и моторику кишечника.

Клиническая картина. Развитие лямблиоза (в виде диареи, энтероколита и нарушения обмена веществ) зависит от степени резистентности организма.

Лечение. Применяют метронидазол, тинидазол, фуразолидон.

12.2.5. ВОЗБУДИТЕЛЬ БАЛАНТИДИАЗА

Балантидиаз (дизентерия инфузорная) - зоонозная болезнь, вызываемая *Balantidium coli*, характеризующаяся общей интоксикацией и язвенным поражением толстой кишки.

Характеристика возбудителя

Balantidium coli - обитатель кишечника свиней (основной источник инвазии), обезьян, грызунов, собак и крупного рогатого скота, однако редко вызывает заболевание. Он имеет вегетативную и цистную стадии развития. В вегетативной стадии клетка паразита (трофозоит) овальная (см. рис. 2.7), крупная, с ресничками. Цисты - округлые, с толстой оболочкой, попадают в окружающую среду с фекалиями и длительно в ней сохраняются. Заражение цистами происходит фекально-оральным механизмом через рот с загрязненными водой и пищей. Балантидии могут длительно существовать в кишечнике человека, не оказывая болезненстворных воздействий. Патогенез сходен с таковым при амебиазе. При определенных условиях развиваются колит, язвы и абсцессы в толстой кишке.

Микробиологическая диагностика. Микроскопируют препарат свежего жидкого кала в виде раздавленной капли под малым увеличением микроскопа, наблюдая активное движение балантидий.

Характеристика заболевания

Лечение. Применяют метронидазол, доксициклин и другие препараты.

Профилактика. Соблюдение правил личной гигиены, особенно для работников свиноводства.

12.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ КРОВЯНЫХ ИНВАЗИЙ

12.3.1. ВОЗБУДИТЕЛИ МАЛЯРИИ

Малария - антропонозная протозойная болезнь, вызываемая простейшими рода *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*), сопровождаемая приступами лихорадки, анемией, увеличением печени и селезенки.

Характеристика возбудителей

Жизненный цикл плазмодий происходит со сменой хозяев: в комаре рода *Anopheles* (окончательном хозяине) осуществляется *половое размножение*, или *спорогония* (образование вытянутых клеток - спорозоитов), а в организме человека (промежуточном хозяине) происходит *бесполое размножение* - *шизогония*, при которой образуются мелкие клетки, называемые мерозоитами.

Из слюнных желез комара спорозоиты попадают в кровоток, а затем в клетки печени (гепатоциты), где проходит первый этап размножения - *тканевая* (экзоэритроцитарная) *шизогония*. Она протекает бессимптомно. В гепатоцитах спорозоиты превращаются в

тканевые трофозоиты (растущие клетки), которые переходят в стадию тканевых шизонтов (делящихся клеток). Шизонты делятся с образованием тканевых мерозоитов, поступающих в кровь и внедряющихся в эритроциты, в которых совершаются циклы эритроцитарной шизогонии. Из мерозоита в эритроците развиваются трофозоиты - растущие формы паразита: кольцевидный юный, полуувзрослый, взрослый трофозоиты. Взрослый трофозоит превращается в многоядерный шизонт, из которого образуются от 6 до 24 мерозоитов (в зависимости от вида плазмодия), внедряющихся затем в другие эритроциты. Этот процесс повторяется многократно.

Продолжительность цикла развития в эритроцитах у *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* составляет 48 ч, у *P. malariae* - 72 ч. В некоторых эритроцитах мерозоиты дают также начало образованию половых незрелых форм - мужских и женских гамет (гамонтов, гаметоцитов). Гаметы имеют овальную форму, кроме бананообразных гамет *P. falciparum*. С началом эритроцитарной шизогонии размножение возбудителей в печени прекращается, кроме *P. vivax* и *P. ovale*, у которых часть спорозоитов (дремлющих, так называемых гипнозоитов, или брадизоитов) остается в гепатоцитах на недели или месяцы, что обуславливает появление поздних, отдаленных рецидивов болезни. При укусе самкой комара, больного малярией, в ее желудок вместе с кровью попадают незрелые половые формы возбудителя, которые дозревают и оплодотворяются, в результате чего через несколько стадий образуются спорозоиты, попадающие с током гемолимфы в слюнные железы переносчика. Различные виды возбудителя имеют ряд особенностей.

P. vivax (от лат. *vivax* - «живой») - возбудитель *трехдневной малярии*. При окраске мазка крови по Романовскому-Гимзе трофозоит в эритроците (см. рис. 2.7) имеет форму кольца с крупной вакуолью в центре, окаймленной голубой цитоплазмой с рубиново-красным ядром (кольцевидный трофозоит). Иногда в эритроците встречаются 2-3 кольца. Полувзрослый трофозоит имеет в эритроците форму амебы с псевдоподиями, подвижен. Пораженные эритроциты увеличены, в них выявляется многочисленная мелкая кирпично-красная зернистость.

P. ovale - возбудитель *малярии типа трехдневной малярии*. По своему развитию *P. vivax* и *P. ovale* сходны. Паразит в стадии кольца в эритроците имеет более крупное ядро, чем *P. vivax*. В эритроците выявляется крупная зернистость. Инфицированные эритроциты увеличены, часть пораженных эритроцитов имеют овальную форму.

P. malariae - возбудитель *четырехдневной малярии*. В эритроците выявляется один трофозоит в стадии кольца. Полувзрослый трофозоит внутри эритроцита, в отличие от других видов, имеет лентовидную форму.

P. falciparum - возбудитель *тропической малярии*. В крови появляется большое количество паразитов. Характерно наличие юных форм паразита в виде мелких колец в эритроците, часто по 2-3 в одной клетке. В пораженных эритроцитах выявляются единичные крупные розово-фиолетовые пятна. В периферической крови выявляются только кольцевидные трофозоиты и гамонты в виде полулуний; другие формы трофозоитов находятся в эритроцитах капилляров.

Эпидемиология. Источник инфекции - человек (больной или паразитоноситель). Основной механизм заражения - трансмиссивный, через укус самки комаров рода *Anopheles*. Возможна передача при гемотрансфузии и использовании необеззараженных медицинских инструментов. В тропиках основным возбудителем является *P. falciparum*, спорадически может быть *P. ovale*; в регионах умеренного климата малярию чаще вызывает *P. vivax*, реже - *P. malariae*. Очаги малярии имеются в южных регионах России.

Микробиологическая диагностика. Основана на микроскопии толстой капли и мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе или Райту, и обнаружении различных форм

возбудителя (красное ядро, голубая цитоплазма). Толстую каплю окрашивают без предварительной фиксации, поэтому эритроциты разрушаются и паразиты выходят из них.

Для обнаружения ДНК паразита в крови используют ДНКгибридизацию и ПЦР. В серологическом методе применяют непрямую РИФ, РПГА, ИФА.

Характеристика заболевания

Патогенез. Клинические проявления связаны с эритроцитарной шизогонией. Малярийный приступ вызван выбросом пирогенных веществ из разрушенных эритроцитов, мерозоитов и продуктов их метаболизма.

Клиническая картина. Инкубационный период при малярии составляет от недели до года (при трехдневной малярии - до 20 мес) и заканчивается с момента появления паразитов в крови. Малярии свойственно приступообразное течение: озноб с сильной головной болью сменяется подъемом температуры до 39-40 °С и выше, после чего происходит быстрое снижение температуры с обильным потоотделением и выраженной слабостью. Приступы могут быть ежедневными или повторяться через 1-2 дня и приводить при длительном течении к поражению печени, селезенки и почек.

Иммунитет. При заболевании формируется нестойкий видоспецифический, стадиоспецифический, нестерильный иммунитет. Возможны повторные заболевания.

Лечение. К основным противомалярийным препаратам относят мефлохин, хлорохин, примахин, пираметамин, хинин* и др. Они оказывают различное действие на бесполые и половые стадии плазмодиев.

Профилактика. Профилактические мероприятия направлены на источник возбудителя (выявление и лечение больных малярией и паразитоносителей), а также на уничтожение переносчиков возбудителя - комаров. В неблагополучных регионах проводят индивидуальную химиопрофилактику различными препаратами. Разрабатываются генно-инженерные вакцины против различных стадий развития паразита.

12.3.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ЛЕЙШМАНИОЗОВ

Лейшманиозы - протозойные болезни животных и человека, вызываемые лейшманиями и передаваемые москитами, поражающие внутренние органы (висцеральный лейшманиоз) или кожу и слизистые оболочки (кожный, кожно-слизистый лейшманиозы). Заболевание у людей вызывают свыше 20 видов лейшманий, инфицирующих млекопитающих.

Характеристика возбудителя

Лейшмании - внутриклеточные паразиты, развивающиеся в макрофагах или клетках ретикулоэндотелиальной системы. Размножаются простым делением. Имеют жгутиковый (промастиготный) и безжгутиковый (амастиготный) циклы бесполого развития.

В жгутиковом цикле паразиты развиваются на питательных средах или в кишечнике инфицированного москита. В кишечнике москита амastiгоны превращаются в промастиготы (см. рис. 2.7), размножаются продольным делением и на 6-8-е сутки накапливаются в глотке москита. Возбудитель имеет удлиненную, веретенообразную форму. Протоплазма содержит ядро, цитоплазму, зерна волютина и кинетопласт. Жгутик, отходящий от заостренного конца, способствует перемещению лейшманий.

Безжгутиковый цикл проходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, лимфатических узлов и макрофагах инфицированного организма. Паразиты приобретают округлую форму, без жгутиков; при окраске по Романовскому-Гимзе цитоплазма серовато-голубого цвета, а ядро и кинетопласт - красновато-фиолетового.

Культивирование. Лейшмании культивируют на специальной среде, содержащей агар с дефибринированной кровью кролика. Их можно выращивать на хорионаллантоисной

оболочке куриного эмбриона, в культурах клеток или заражая белых мышей, хомяков и обезьян.

Эпидемиология. Лейшманиозы распространены в странах теплого и тропического климата. Механизм передачи возбудителей - трансмиссивный, через укус москитов. Основные источники заражения при *кожном антропонозном лейшманиозе* - люди, при *кожном зоонозном лейшманиозе* - песчанки и другие грызуны, привисцеральных лейшманиозах - люди (при индийском висцеральном лейшманиозе) или собаки, шакалы, лисы, грызуны (при средиземноморско-среднеазиатском висцеральном лейшманиозе), при *кожно-слизистом лейшманиозе* - грызуны, дикие и домашние животные.

Микробиологическая диагностика. Мазки из бугорков, содержащего язв или из пунктатов из органов окрашивают по Романовскому-Гимзе. При микроскопии обнаруживают внутриклеточно расположенные амastiоты. Чистую культуру возбудителя выделяют на среде NNN (проводится инкубация посева в течение 3 нед при комнатной температуре). Заражают также белых мышей, хомячков. Из серологических методов возможно применение РИФ, ИФА. Кожно-аллергический тест (тест Монтенегро) на ГЗТ к лейшманину (препарат из убитых промастигот) применяют при эпидемиологических исследованиях лейшманиоза.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. *Антропонозный кожный лейшманиоз* вызывается *L. tropica*. Заболевание чаще встречается в городах и характеризуется длительным инкубационным периодом - от 2-4 мес до 1-2 лет. На месте укуса москита появляется бугорок, который увеличивается в размерах и через 3-4 мес изъязвляется. Язвы чаще располагаются на лице и верхних конечностях, рубцуюсь к концу года (отсюда народный термин - «годовик»).

Зоонозный кожный лейшманиоз (рано изъязвляющийся лейшманиоз, пендинская язва, сельская форма) вызывается *L. major*. Заболевание протекает более остро. Инкубационный период составляет 2-4 нед. Мокнущие язвы чаще локализуются на нижних конечностях. Продолжительность болезни - 2-6 мес.

Индийский висцеральный лейшманиоз, или *антропонозный висцеральный лейшманиоз* (кала-азар, черная болезнь), вызывается лейшманиями комплекса *L. donovani*; встречается в основном в Евразии и Южной Америке. Инкубационный период составляет в среднем 5-9 мес. У больных поражаются селезенка, печень, лимфатические узлы, костный мозг и пищеварительная система. Развиваются гипергаммаглобулинемия, дистрофия и некроз органов. Вследствие поражения надпочечников кожа темнеет, на ней появляются высыпания - лейшманоиды.

Средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз (возбудитель - *L. infantum*) имеет сходную клиническую картину, кроме изменений со стороны кожи, которая бледнеет. Инкубационный период составляет от 1 мес до года. Часто болеют дети.

Иммунитет. У переболевших людей остается стойкий, пожизненный иммунитет.

Лечение. Для системного лечения назначают инъекции препаратов окиси пятивалентной сурьмы - натрия стибоглюконата (пентостама♦). При кожном лейшманиозе местно применяют мази хлорпромазина, клотримазола, паромомицина♦.

Профилактика. Профилактика основана на уничтожении больных животных, борьбе с грызунами и москитами. Иммунопрофилактику кожного лейшманиоза осуществляют прививкой живой культуры *L. major*, однако высокая частота осложнений ограничивает ее применение.

12.3.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ТРИПАНОСОМОЗОВ

Трипаносомы вызывают трансмиссивные болезни - трипаносомозы. *Tripanosoma brucei gambiense* и *Trypanosoma brucei rhodesiense* (разновидности *T. brucei*) вызывают *африканский трипаносомоз*, или сонную болезнь, а *Trypanosoma cruzi* - *американский трипаносомоз* (болезнь Шагаса).

Характеристика возбудителей

Трипаносомы имеют узкую, продолговатую форму, жгутик и ундулирующую мембрану (см. рис. 2.7). Размножаются бесполым путем (продольным делением). Источники инфекции - домашние и дикие животные, инфицированный человек. Переносчик африканского трипаносомоза - кровососущие мухи цеце, а болезни Шагаса - триатомовые клопы. Возбудители имеют различные стадии развития: амastiоты (не имеют жгутика), эпимастиоты (жгутик отходит от середины клетки), трипомастиоты (жгутик отходит от задней части клетки).

Эпидемиология. В случае *T. gambiense* человек - основной хозяин, а свиньи - дополнительные. Основные хозяева *T. rhodesiense* - антилопы, крупный рогатый скот, козы и овцы, реже - человек.

Микробиологическая диагностика. Мазки крови, пунктата шейных лимфатических узлов, спинномозговой жидкости окрашивают по Романовскому-Гимзе или Райту. Для выделения возбудителя можно заражать белых мышей или крыс, а также делать посев на питательные среды с кровью. При серологическом методе с помощью ИФА, РСК или непрямой РИФ определяют IgM-АТ.

Характеристика заболевания

Патогенез. *Африканский трипаносомоз*, вызываемый *T. gambiense*, протекает хронически, а *трипаносомоз*, вызываемый *T. rhodesiense*, является более острой формой болезни. В месте укуса переносчика (мухи цеце) к концу недели развивается изъязвляющаяся папула, откуда размножающиеся паразиты попадают в кровь (паразитемия), лимфатические узлы, спинномозговую жидкость.

Клиническая картина. Развиваются лихорадка, менингоэнцефалит и нарушения внутренних органов, приводящие к смертельному исходу. Американский трипаносомоз развивается через 1-3 нед после попадания *T. cruzi* в результате укуса триатомового клопа. Возбудитель передается через инфицированные фекалии клопов. В участке внедрения паразита образуется плотный инфильтрат темно-красного цвета. У больных развиваются лимфаденит, миокардит, лихорадка, поражаются внутренние органы. Характерен длительный латентный период вплоть до нескольких десятилетий.

Иммунитет. В ответ на инвазию в большом количестве образуются IgM-АТ. В хронической фазе преобладают IgG-АТ, развиваются аутоиммунные процессы.

Лечение. Для лечения африканского трипаносомоза назначают сурамин натрия или пентамидин, а при поражении ЦНС - меларсопрол. Лечение американского трипаносомоза возможно только в острой фазе - бензнидазолом или нифуртимоксом.

Профилактика неспецифическая. Ликвидируют места выплода переносчиков возбудителя, уничтожают инфицированных животных. Выявляют и лечат инфицированных людей. Применяют репелленты и защитную одежду.

12.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ПУТЕЙ

12.4.1. ВОЗБУДИТЕЛЬ ТРИХОМОНОЗА

Трихомоноз вызывается мочеполовой трихомонадой (*Trichomonas vaginalis*) и сопровождается поражениями мочеполовой системы.

Характеристика возбудителя

Trichomonas vaginalis цист не образует и существует только как трофозоит. Имеет грушевидную форму размером 8-40 × 3-14 мкм. Пять жгутиков расположены на переднем конце клетки. Один из них соединен с клеткой ундулирующей мембраной, доходящей до середины клетки. Через клетку проходит осевая нить (гиалиновый аксостиль), выходящая из заднего конца клетки в виде шипа (рис. 12.3). Цитостом (клеточный рот) имеет вид небольшой щели на передней части тела. Размножается продольным делением.

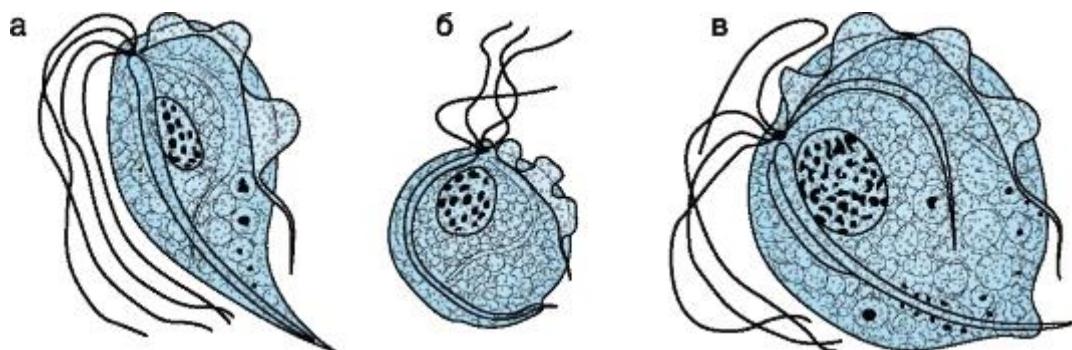


Рис. 12.3. *Trichomonas vaginalis*: а - нормальный трофозоит; б - округлая форма после деления; в - форма, наблюдаемая после окраски препаратом

Резистентность. В окружающей среде быстро погибает, на губках и мочалках сохраняется 10-15 мин, а в слизи, сперме и моче - 24 ч.

Эпидемиология. Источник инвазии - человек. Заболевание передается половым путем, через родовые пути (младенцу), редко через предметы личной гигиены. Инкубационный период составляет 7-10 дней, иногда 1 мес.

Микробиологическая диагностика. Трихомонады выявляют микроскопическим методом в мазках из свежей капли вагинальных выделений, отделяемого мочеиспускательного канала, секрета предстательной железы или осадка мочи. Мазки окрашивают метиленовым синим или по Романовскому-Гимзе. При фазово-контрастной или темнопольной микроскопии нативных препаратов наблюдается подвижность трихомонад. Трихомонады обладают толчкообразными движениями ундулирующей мембранны и жгутиков. По размеру они крупнее лейкоцитов. Ведущий метод диагностики хронических форм заболевания - выращивание трихомонад на специальных питательных средах. При серологическом методе применяют ИФА или непрямую РИФ, а также ставят ПЦР.

Характеристика заболевания

Патогенез. *Trichomonas vaginalis*, прикрепляясь к слизистой оболочке, вызывает вагинит, уретрит, простатит. Возбудитель может фагоцитировать другие микроорганизмы.

Клиническая картина. Воспалительный процесс сопровождается болью, зудом, гнойно-серозными выделениями. Часто трихомонада вызывает бессимптомную инфекцию.

Лечение. Для лечения применяют орнидазол, ниморазол, метронидазол, тинидазол.

Профилактика. Профилактика - как при венерических заболеваниях.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите основной метод диагностики протозойных инвазий.
2. Назовите основного хозяина токсоплазм.
3. Отметьте возбудителя, который передается через плаценту:
 - а) малярийный плазмодий;
 - б) балантидиоз;

- в) лейшмании;
 - г) токсоплазма.
4. Половым путем передаются(закончить предложение)
 5. Назовите промежуточного хозяина малярийного плазмодия.
 6. Перечислите возбудителей, для которых характерны жгутиковый (промастиготный) и безжгутиковый (амастиготный) циклы бесполого развития.

ГЛАВА 13. МИКОЛОГИЯ

13.1. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ

Микроскопический метод основан на выявлении возбудителя в неокрашенных и окрашенных препаратах исследуемого клинического материала. Исследуют соскобы с кожи, ногтей, отделяемое покровных тканей, пунктаты абсцессов, отделяемое пазух носа, биологические жидкости (мокроту, бронхоальвеолярную жидкость, мочу, спинномозговую жидкость, желчь) и др. Рассмотрению элементов гриба в препаратах мешают различные компоненты ткани, поэтому на исследуемый материал (соскобы с кожи), помещенный на предметное стекло, наносят 1-3 капли 10-20% раствора NaOH или KOH и через 15 мин слегка придавливают покровным стеклом. Щелочь разрушает ткань («просветляет» ее), способствуя выявлению элементов гриба. Для ускорения этого процесса препарат нагревают на пламени до появления паров. Пораженные волосы и соскобы с ногтей обрабатывают аналогичным способом 20-30% щелочью в течение 1-3 ч.

Микроскопию окрашенных препаратов применяют при исследовании соскобов грануляций, отделяемого язв и свищей, реже - при изучении соскобов с кожи и ногтей для выявления элементов гриба. Препараты окрашивают по Граму, Граму-Вейгерту, Романовскому-Гимзе, Гомори-Грокотту, Ван-Гизону, Райту, Цилю-Нильсену, реактивом Шиффа, акридиновым оранжевым.

Гистопатологические препараты чаще применяют при изучении глубоких микозов в лабораториях с особым режимом работы - с опасными патогенами. Полученный биоптат заливают 10% раствором формалина на 24-48 ч, после чего заключают в парафин или замораживают с последующим получением срезов. Срезы окрашивают гематоксилином-эозином, по Гомори-Грокотту, применяют также ШИК (PAS)-окраску.

Культивирование (посев на питательную среду) выполняют для выделения чистой культуры при комнатной температуре. Диморфные грибы при комнатной температуре образуют мицелий, а при 37 °C (при температуре тела человека) - дрожжеподобные клетки. Для культивирования грибов рода *Candida* и дерматофитов применяют среду Сабуро, а для гифальных (плесневых) - среду Чапека. Часто в среды добавляют антибактериальные препараты. Культуры возбудителей глубоких микозов из-за их высокой контагиозности получают только в специализированных клинико-лабораторных центрах.

Серологический метод. В сыворотке крови больных обнаруживают АТ с помощью РП, ИФА и др. Перспективно также при этом определение АГ грибов.

Молекулярные методы. Наиболее распространенными являются ПЦР и газожидкостная хроматография.

13.2. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ - МИКОТОКСИКОЗОВ

Микотоксикозы - пищевые отравления (интоксикации) человека и животных, вызываемые *микотоксинами*, - токсинами грибов, накопившихся в пищевых продуктах и пищевом сырье. Микотоксины производятся многими фитопатогенными и сапротифитными грибами, широко распространенными в почве. Производимые ими микотоксины накапливаются в сельскохозяйственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях сбора, хранения и обработки.

Особое внимание следует уделять обнаружению микотоксинов в продуктах животного происхождения (мясо-молочных продуктах, яйцах), которые загрязняются в результате скармливания сельскохозяйственным животным и домашним птицам кормов, содержащих микотоксины. Отравление животных возможно при пастбище по стерне осенью или на полях с травой ранней весной после заморозков. Микотоксины устойчивы к действию факторов окружающей среды, в том числе к замораживанию, высокой температуре, высушиванию, воздействию ультрафиолетового и ионизирующего излучений.

Одним из распространенных алиментарных микотоксикозов людей и животных являются *фузариотоксикозы*, возбудителями которых являются несовершенные грибы рода *Fusarium*, производящие токсины.

Основные виды микотоксикозов представлены в табл. 13.1. Таблица 13.1. Основные виды микотоксикозов

Заболевание	Возбудители	Источники заражения	Клиническая картина
Споротрихиеллотоксикоз (алиментарнотоксическая алейкия)	<i>Fusarium sporotrichioides</i>	Хлеб, выпеченный из пораженного зерна	Гранулоцитопения, некроз костного мозга, нарушение кроветворения
Фузарио-грамине-аротоксикоз (синдром «пьяного хлеба»)	<i>Fusarium graminearum</i>	Хлеб, выпеченный из пораженного зерна	Поражение ЦНС, слабость, скованность походки, резкие головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе и психические расстройства
Фузарионивалетоксикоз	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>Fusarium graminearum</i> , <i>Fusarium avenaceum</i>	Продукты питания из пшеницы, ячменя и риса, зараженные красной плесенью	Рвота, диарея, головные боли, конвульсии
Сердечная форма синдрома берибери	<i>PemShit citreoviridae</i> , <i>PemShit islandicum</i>	Желтоокрашенный («желтушный») рис, сорго	Поражения ЦНС (нисходящие параличи), сердечно-сосудистой системы, печени. Возможен летальный исход

Окончание табл. 13.1

Заболевание	Возбудители	Источники заражения	Клиническая картина
Эрготизм	<i>C1 avicineps</i> <i>purpurea</i> , <i>C1 avicineps</i> <i>paspalum</i>	Злаковые (чаще рожь), пораженные рожками спорынью	Острая форма - острый гастроэнтерит, поражение ЦНС (парастезии, судороги), высокая летальность. Хроническая форма - ощущение ползания мурашек (особенно на конечностях), рвота, желудочно-кишечные расстройства
Афлатоксикоз	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i>	Растительные продукты питания (зерновые, арахис, морковь, фасоль)	Вялость движений, судороги, парезы, геморрагии, отеки, нарушения функций ЖКТ, поражение печени (некроз, цирроз, первичный рак)
Стахиботриотоксикоз	<i>Stachybotrys alternans</i>	Контакт с зараженным кормом для лошадей, крупного рогатого скота, домашней птицы	Дерматиты, пневмокониозы

Микробиологическая диагностика. Основана на выявлении грибов или микотоксинов в полученном урожае, пищевых продуктах, кормах для скота, а также различном сырье, полученном от животных. Микотоксин извлекают из пробы органическим растворителем и выявляют с помощью хроматографии, спектрофотометрии и биопробы на куриных эмбрионах, культурах клеток, утятах, крысятах, морских свинках, мышах, голубях, некоторых микроорганизмах. Возможно применение ИФА и РИА.

Лечение. Симптоматическое. Проводят промывание желудка, очищение кишечника и другие мероприятия, направленные на детоксикацию организма.

Профилактика. Предупреждение заражения продуктов и кормов грибами и последующего их размножения, токсинообразования.

Подозрительные продукты необходимо исследовать на токсичность. Разработаны нормы предельно допустимой концентрации микотоксинов в продуктах питания.

13.3. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Грибковые респираторные инфекции вызываются условно патогенными грибами родов *Micor*, *Aspergillus*, *Penicillium*, а также родов *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* (см. раздел 13.5) и др. Они находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях, иногда в фекалиях птиц; некоторые входят в состав факультативной микрофлоры человека (например, грибы рода *Candida*).

Микозы органов дыхания могут возникать в результате снижения иммунитета; после длительной антибактериальной терапии, которая, поражая нормофлору, способствует селекции грибов; как профессиональное заболевание (вдыхание пыли, содержащей споры грибов, при контакте с заплесневевшими зерном, мукою, сеном, сырьем для текстильной

промышленности и т. д.). Кроме органов дыхания, грибы могут поражать и другие органы и ткани.

Зигомикозы (фикомикозы) вызываются зигомицетами, относящимися к низшим грибам с несептированными гифами. Возбудители - грибы родов *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*, *Cunninghamella*, *Saksenaea* и др.

Аспергиллез вызывается аспергиллами - септированными гифальными (плесневыми) грибами рода *Aspergillus*. Они могут попадать в легкие при контакте с заплесневелой бумагой, пылью («болезнь старьевщиков, мусорщиков»). Инфицированию способствуют инвазивные методы лечения и обследования больных (пункция, бронхоскопия, катетеризация).

Пенициллиоз вызывается пенициллами - септированными гифальными (плесневыми) грибами рода *Penicillium*.

Возбудители глубоких эндемических микозов входят в состав родов *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*. Они распространены в Центральной и Южной Америке, Африке, реже - в других регионах. Инфицирование происходит при вдыхании пыли со спорами или контакте с почвой. Развиваются поражения легких и различных органов и тканей с тяжелыми формами болезни. Большинство возбудителей - диморфные грибы, которые в тканях образуют дрожжевую форму. В окружающей среде, на питательных средах при температуре 20-25 °C растут в мицелиальной форме. *Histoplasma capsulatum* - особо опасный возбудитель гистоплазмоза, поэтому при работе с культурой гриба используют ламинар с двойной защитой.

13.4. ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ

Возбудители дерматомикозов - *дерматофиты*, или *дерматомицеты*, поражают кожу, ногти и волосы, вызывая трихофитию, микроспорию, фавус, эпидермофитию.

Характеристика возбудителей

Дерматофиты подразделяют на три рода: *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*. Они образуют септированный мицелий с макрои микроконидиями. Грибы размножаются бесполым (анаморфы) или половым (телеоморфы) путем, образуя аски. Растут на среде Сабуро. Колонии (в зависимости от вида) разноцветные, мучнистые, зернистые, пушистые.

Резистентность. Грибы устойчивы к высушиванию и замораживанию. Трихофитоны сохраняются в волосах до 4-7 лет. Дерматофиты погибают при температуре 100 °C через 10-20 мин. Чувствительны к действию УФ-лучей, растворов щелочи, формальдегида, йода.

Эпидемиология. Около 40 видов дерматофитов вызывают патологические процессы у человека. Возбудители передаются при контакте с больным человеком или животным, а также с различными объектами окружающей среды. Грибы передаются через предметы обихода (расчески, полотенца). Люди чаще инфицируются в банях, душевых, бассейнах.

Различают антропофильные, зоофильные и геофильные грибы (табл. 13.2.-13.4). *Антропофильные* дерматофиты передаются от человека к человеку, *зоофильные* - человеку от животных. Например, *Trichophyton verrucosum* передается от крупного рогатого скота (телячий лишай). *Геофильные* дерматофиты обитают в почве и передаются при контакте с ней. Например, *Microsporum gypseum* передается при обработке почвы голыми руками - микроспория садоводов.

Таблица 13.2. Антропофильные дерматофиты

Виды дерматофитов	Микозы
<i>Microsporum audouinii, M. ferrugineum</i>	Микроспория
<i>Trichophyton tonsurans, T. violaceum</i>	Трихофития
<i>Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития паховая, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус

Таблица 13.3. Зоофильные дерматофиты

Виды дерматофитов	Природный резервуар	Микозы
<i>Microsporum canis</i>	Кошки, собаки, лошади	Микроспория
<i>Microsporum gallinae</i>	Домашняя птица	
<i>Microsporum nanum</i>	Свиньи	
<i>Trichophyton verrucosum</i>	Крупный рогатый скот	Трихофития
<i>Trichophyton equinum</i>	Лошади	
<i>Trichophyton mentagrophytes var. mentagrophytes</i>	Грызуны	
<i>Trichophyton mentagrophytes var. quinckeanum</i>	Мышь	

Таблица 13.4. Геофильные дерматофиты

Виды дерматофитов	Микозы
<i>Microsporum cookei</i>	Микроспория
<i>Microsporum gypseum</i>	
<i>Microsporum fulvum</i>	
<i>Microsporum nanum</i>	

Микробиологическая диагностика. Микроскопически исследуют соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластиинки, волосы, обработанные в течение 10-15 мин 10-15% раствором КОН. При микроскопии выявляют нити мицелия, артроконидии, макро и микроконидии, бластоспоры. Артроконидии рода *Trichophyton* могут располагаться параллельными цепочками снаружи волоса (эктотрикс) и внутри волоса (эндотрикс). Артроконидии рода *Microsporum* располагаются мозаично снаружи волоса. При фавусе внутри волоса обнаруживаются элементы гриба и пузырьки газа.

При микологическом методе делают посев на питательные среды - сусло-агар, среду Сабуро и др. Рост грибов изучают через 1-3 нед культивирования при температуре 25 °С.

Определяют АТ в сыворотке крови с помощью РСК, РНГА, РП, РИФ, ИФА. Ставят кожно-аллергические пробы с аллергенами из грибов.

Биологическую пробу ставят на лабораторных животных (морских свинках, мышах и др.), заражая их кожу, волосы и когти.

Характеристика заболевания

Патогенез. Развитию заболевания способствуют мацерация, мелкие повреждения кожи, повышенная потливость, ослабленный иммунитет, эндокринные нарушения, длительное применение антибиотиков и др. В зависимости от вида гриба в различной степени поражаются кожа, волосы и ногти. Возбудители обитают на ороговевших субстратах (кератинофильные грибы). Дерматофиты не проникают далее базальной мембраны эпидермиса.

Клиническая картина. Волосы, пораженные грибами, обламываются, возникают плеши, очаговое облысение. Кожа шелушится, появляются везикулы, пустулы, трещины. Развивается зуд очагов поражения. Воспаление отсутствует либо может быть в выраженной форме.

Грибковые инфекции ногтей (онихомикозы) сопровождаются изменением цвета, прозрачности, толщины, поверхности, прочности и целостности ногтевой пластиинки. Возбудителем онихомикоза может быть любой дерматофит, но чаще его вызывают *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitak*.

Трихофития (стригущий лишай) вызывается грибами рода *Trichophyton* (см. табл. 13.2, 13.3). При поверхностной трихофитии кожа воспаляется и шелушится. Волосы надламываются у поверхности кожи. При инфильтративно-нагноительной трихофитии в коже развиваются абсцессы и гранулемы, пораженные волосы выпадают.

Микроспория - высококонтагиозное заболевание, встречается в основном у детей. *Microsporum canis* вызывает заболевание у кошек, собак и человека. Возбудители антропонозной микроспории - *M. audouinii*, *M. ferrugineum* - поражают волосы головы и кожу человека. Вокруг волос образуются муфты, или чехлы, из мелких спор, волосы ломаются.

Фавус (парша) - хроническое заболевание, встречается главным образом у детей, вызывается *Trichophyton schoenleinii*. Антропоноз. Поражаются кожа, волосы и ногти. Характерным является образование желтого цвета скутулы - скопления спор, мицелия, клеток эпидермиса и жира.

Эпидермофития *паховая* вызывается грибом *Epidermophyton floccosum*, а **эпидермофития стоп** - грибом *Trichophyton interdigitak*. Поражаются складки кожи и ногти.

Иммунитет. Снижение иммунитета способствует развитию микозов. У людей, инфицированных грибами, появляются АТ к IgM, IgG, IgE, развивается ГЗТ.

Лечение. При дерматофитии волосистой части головы применяют флуконазол, гризеофульвин; при дерматофитии ногтей проводят системную (гризеофульвином, ламизилом* и др.) и местную противогрибковую терапию; при дерматофитии стоп применяют противогрибковые кремы и мази (ламизил♠ и др.) в сочетании (при показаниях) с системной терапией и антигистаминными средствами.

Профилактика. Профилактика основана на соблюдении правил гигиены (гигиена кожи, использовании только личной обуви и др.), выявлении и лечении больных, обследовании контактных лиц. В эпидемических очагах проводят дезинфекцию.

13.5. ДРОЖЖИ И ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ

13.5.1. ВОЗБУДИТЕЛИ КАНДИДОЗА

Кандидоз - грибковая инфекция, вызываемая микроскопическими дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Характеристика возбудителей

Возбудители кандидоза (кандидомикоза) относятся к роду *Candida*, содержащему около 200 видов. Таксономические взаимоотношения внутри рода недостаточно изучены. Ведущее значение в развитии кандидоза имеют *C. albicans* и *C. tropicalis*.

Морфология и физиология. *Candida* представлены овальными почкующимися дрожжевыми клетками (3-4 мкм), псевдогифами (5-10 мкм) и септированными гифами. Аэробы.

Культивирование. На простых питательных средах при температуре 25-27 °С образуют дрожжевые и псевдогифальные клетки (см. рис. 2.6). Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные, с различными оттенками. В тканях кандиды растут в виде дрожжей и псевдогиф.

Эпидемиология. *Candida* обитают на растениях, плодах, являются частью нормальной микрофлоры млекопитающих и человека. Виды рода *Candida*, являющиеся частью нормальной микрофлоры, могут вторгаться в ткани (эндогенная инфекция) и вызывать кандидоз у пациентов с ослабленной иммунной защитой. Реже возбудитель передается детям при рождении, кормлении грудью. При передаче половым путем возможно развитие урогенитального кандидоза.

Микробиологическая диагностика. В мазках из клинического материала выявляют псевдомицелий (клетки, соединенные перетяжками), мицелий с перегородками и почкующиеся бластоспоры. Посевы клинического материала проводят на среду Сабуро, сусло-агар и др. Колонии *C. albicans* беловато-кремовые, выпуклые, круглые. Можно также проводить серологическую диагностику (реакции агглютинации, иммунодиффузии, РСК, РН, ИФА) и постановку кожно-аллергической пробы с *Candida*-аллергеном.

Характеристика заболевания

Патогенез. Развитию кандидоза способствуют неправильное назначение антибиотиков, обменные и гормональные нарушения, иммунодефициты, повышенная влажность кожи, повреждения кожи и слизистых оболочек.

Клиническая картина. Различают *поверхностный кандидоз* слизистых оболочек, кожи и ногтей, *хронический (гранулематозный) кандидоз*, *висцеральный кандидоз* различных органов, *системный кандидоз* (диссеминированный, или *Candida-сепсис*), *аллергию на антигены Candida*.

При кандидозе полости рта на слизистых оболочках развивается так называемая молочница с белым творожистым налетом, возможно развитие атрофии или гипертрофии, гиперкератоза сосочков языка. При кандидозе влагалища (вульвовагините) возникают отек и эритема слизистых оболочек, появляются белые творожистые выделения. *Поражение кожи* чаще развивается у новорожденных (на туловище и ягодицах наблюдаются мелкие узелки, папулы и пустулы).

Для *висцерального кандидоза* характерно воспалительное поражение определенных органов и тканей (кандидоз пищевода, кандидный гастрит, кандидоз органов дыхания, кандидоз мочевыделительной системы). Важным признаком *диссеминированного кандидоза* является грибковый эндофталмит (эксудативное изменение желто-белого цвета сосудистой оболочки глаза).

Иммунитет. В защите организма от *Candida* участвуют фагоциты мононуклеары, нейтрофилы и эозинофилы, захватывающие элементы грибов. Преобладает клеточный иммунитет, развивается ГЗТ, формируются гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками.

Лечение. Применяют амфотерицин В, флуцитозин, каспофунгин, итраконазол* (следует контролировать чувствительность к антимикотикам).

Профилактика. Профилактика направлена на контроль за асептикой, стерильностью инвазивных процедур (катетеризации вен, мочевого пузыря, бронхоскопии и др.). Для предупреждения развития системного кандидоза больным с выраженной нейтропенией назначают противокандидозные препараты.

13.5.2. ВОЗБУДИТЕЛЬ ПНЕВМОЦИСТОЗА

Pneumocystis jiroveci вызывает пневмоцистную пневмонию у людей с ослабленным иммунитетом (недоношенностью, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией). Возбудителя относят к условно патогенным дрожжеподобным грибам. Источник инфекции - человек. Путь передачи - преимущественно воздушно-капельный. Пневмоцистная пневмония протекает с одышкой, лихорадкой и сухим кашлем, но, как правило, это бессимптомная инфекция. Свыше 70% здоровых людей имеют антитела к пневмоцистам.

Микробиологическая диагностика. Микроскопический метод включает микроскопию мазка лаважной жидкости, биоптата, легочной ткани, мокроты, окрашенной по Романовскому-Гимзе: цитоплазма паразита имеет голубой цвет, а ядро - красно-фиолетовый. Для диагностики применяют также РИФ, ИФА. Обнаружение IgM или нарастание уровня АТ к IgG в парных сыворотках свидетельствуют об острой пневмоцистной инфекции.

Лечение. Для лечения применяют пентамидин, каспофунгин, ко-тритомоксазол* и комбинацию примахина с клиндамицином.

Профилактика. Профилактика пневмоцистоза сводится к предупреждению воздушно-капельного инфицирования пневмоцистами и повышению иммунного статуса организма, особенно у ВИЧинфицированных.

13.5.3. ВОЗБУДИТЕЛИ КРИПТОКОККОЗА

Криптококкоз вызывается инкапсулированными условно патогенными дрожжами рода *Cryptococcus*. Заболевание развивается у лиц с выраженным иммунодефицитом, сопровождается поражением легких, ЦНС и кожи.

Характеристика возбудителей

Морфология. В макрофагах, тканях появляется округлая клетка диаметром 3-25 мкм с одной маленькой почкой. Имеется большая полисахаридная капсула в виде светлого ореола. Иногда выявляется редуцированный мицелий.

Культивирование. При культивировании на питательных средах образуются округлые или овальные дрожжевые клетки диаметром 4-8 мкм с полисахаридной капсулой. Размножение происходит почкованием. *C. neoformans* может также иметь псевдомицелий и истинный мицелий.

Фактор патогенности. Фактор патогенности - капсула, подавляющая фагоцитоз.

Эпидемиология. Грибы обитают в почве, выделяются из фруктов, молока, масла, овощей, травы, воздуха, содержатся в помете голубей и других птиц. *C. neoformans* - строгий микроорганизм-оппортунист, вызывающий СПИД-индикаторное заболевание; иногда

вызывает микоз у людей с нормальным иммунитетом. Инфицирование происходит воздушно-пылевым путем, иногда через поврежденную кожу или алиментарным путем. Заболевание встречается повсеместно. *C. neoformans var. gattii* чаще вызывает заболевание в странах с теплым и жарким климатом.

Микробиологическая диагностика. Материалы для исследования - гной, спинномозговая жидкость, мокрота, сокобы из язв, моча и др. Для микроскопии препараты окрашивают по Граму, Романовскому-Гимзе. Признак криптококкового менингита - почкающиеся дрожжевые клетки с капсулой, обнаруживаемые при микроскопии осадка спинномозговой жидкости, смешанной с каплей индийской туши. На среде Сабуро грибы через 2 нед при температуре 37 °C образуют слегка выпуклые, блестящие, сметанообразные, с кремовым оттенком колонии. При серологическом методе определяют АГ или АТ в реакции латекс-агглютинации. В ИФА определяют полисахарид капсулы - глюкуроноксиломаннан. Биологическую пробу проводят внутривенным или интрацеребральным заражением лабораторных животных.

Характеристика заболевания

Клиническая картина. Происходит медленное развитие криптококкового менингита с явлениями лихорадки, ригидности затылочных мышц, головокружения, нарушения зрения и повышенной возбудимости. Более остро нарушения протекают при СПИДе. Поражения легких сопровождаются кашлем со слизистой мокротой, повышенной потливостью и слабовыраженной лихорадкой. На коже появляются папулы и язвы с приподнятыми краями. Происходит диссеминация возбудителя в органы зрения, кости и предстательную железу. Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно либо его проявления незначительны.

Иммунитет. Преобладает клеточный иммунитет.

Лечение. Применяют амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, флуцитозин.

13.5.4. ВОЗБУДИТЕЛЬ РАЗНОЦВЕТНОГО ЛИШАЯ

Malassezia furfur (прежнее название - *Pityrosporum orbiculare*) - широко распространенный дрожжеподобный липофильный гриб, обитающий в норме на коже человека. Чаще гриб находят в областях тела с повышенным количеством сальных желез из-за потребности его в сложных жирных кислотах. Помимо *M. furfur*, различают еще 11 видов. Гриб вызывает разноцветный (пестрый, отрубевидный) лишай, характеризуемый появлением на коже туловища, шее, руках розовато-желтых невоспалительных пятен. При соскабливании на пятнах появляются чешуйки, похожие на отруби, в которых находятся дрожжеподобные клетки и псевдомицелий в виде коротких, слегка изогнутых нитей.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Охарактеризуйте грибы рода *Candida*:

- а) условно патогенные;
- б) дрожжеподобные;
- в) высшие;
- г) несовершенные.

2. Афлатоксикоз вызывают грибы рода:

- а) *Mucor*;
- б) *Candida*;
- в) *Fusarium*;

г) *Aspergillus*.

3. Назовите грибы, передаваемые контактным путем.

4. Отметьте возбудителей респираторных микозов:

а) *Mucor*;

б) *Cryptococcus*;

в) *Pneumocystis*;

г) *Fusarium*.

5. Назовите источники дерматомикозов.

ГЛАВА 14. ЧАСТНАЯ ГЕЛЬМИНТОЛОГИЯ

14.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕЛЬМИНТОВ

Гельминты - паразитические черви, возбудители болезней человека, животных и растений.

У гельминтов выработались и эволюционно закрепились приспособления к обитанию в организме хозяина. Для сохранения вида все паразиты в процессе размножения покидают организм хозяина, переходя во внешнюю среду или в организм нового хозяина.

По циклу развития гельминты делятся на *биогельминты* (эхинококк, бычий цепень), развивающиеся с участием промежуточных хозяев, и *геогельминты* (аскариды), развивающиеся без смены хозяев. В организме человека гельминты могут паразитировать в различных отделах пищеварительной системы, печени, почках, легких, мышцах, сердце, органах зрения, мозге, коже и подкожно-жировой клетчатке, крови. Паразитируя в организме человека, гельминты могут вызывать механические повреждения органов и тканей, оказывать токсическое и аллергизирующее действие. Также гельминты выделяют ферменты (пептидазу, липазу и др.), способные разрушать витамины, элементы крови.

14.2. ИСТОЧНИКИ ИНВАЗИИ, ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ЗАРАЖЕНИЯ ГЕЛЬМИНТАМИ

Источники заражения гельминтозами - человек, домашние и дикие животные.

При геогельминтозах яйца или личинки возбудителей больные выделяют с фекалиями во внешнюю среду, там они созревают и становятся инвазионными. В цикле развития геогельминтозов нет промежуточного хозяина. Факторы передачи при геогельминтозах - вода, почва, пища, грязные руки, игрушки и предметы обихода. К геогельминтозам относятся аскаридоз, анкилостомозы и др.

Биогельминтозы характеризуются наличием окончательного и промежуточного, а иногда и дополнительного хозяина. В организме окончательного хозяина биогельминты достигают половой зрелости, а в организмах промежуточного и дополнительного хозяев паразитируют личиночные стадии гельминтов. Больной человек выделяет с фекалиями яйца гельминта; у животного, проглатившего яйца гельминта с пищей или водой, в организме развиваются личинки. Человек заражается, употребляя пищу, недостаточно термически обработанную.

4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕЛЬМИНТОВ. ХАРАКТЕРИСТИКА ИХ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Таблица 4.1. Классификация гельминтов

Тип	Класс	Представители
Плоские черви	Ресничных червей	
	Сосальщиков	Печеночный сосальщик, кошачий сосальщик, ланцетовидный сосальщик, легочный сосальщик, кровяные сосальщики
	Ленточных червей	Бычий цепень, свиной цепень, эхинококк, карликовый цепень, лентец широкий
Круглые черви	Собственно круглых червей	Аскарида, острица, власоглав, анкилостомы, трихинелла, ришта

14.3.1. КЛАСС СОСАЛЬЩИКОВ

Печеночный сосальщик вызывает *фасциолез*, гельминт длиной 3-5 см. Человек заражается, проглатывая личинки паразита с некипяченой водой из стоячих водоемов или с немытыми овощами. В организме человека личинки обитают в желчных протоках печени и выделяются наружу с фекалиями.

Кошачий сосальщик - причина возникновения *описторхоза*. Это природно-очаговое заболевание, встречается в Западной Сибири, на Урале. Кошачий сосальщик - мелкий гельминт, 8-12 мм в длину. Заражение происходит при употреблении в пищу рыбы, недостаточно термически обработанной, в том числе малосоленой, вяленой. Паразит в организме человека находится в желчном пузыре, поджелудочной железе. Яйца гельминта с фекалиями попадают в воду и, пройдя определенный цикл развития, проникают в рыбу.

Легочный сосальщик вызывает *парагонимоз*, гельминт длиной от 5 до 15 мм. В организме человека локализуется в легких, может проникать в мышцы, головной мозг. Заражение происходит при употреблении в пищу непроваренных раков и крабов. Из организма зараженного человека гельминты выделяются с фекалиями и мокротой.

Кровяные сосальщики могут паразитировать в кровеносных сосудах мочеполовой системы, кишечника, желудка и вызывают *шистосоматозы*. Их размеры - от 4 до 20 мм. Заболевания встречаются в странах Африки, Азии, Южной Америки. Заражение человека происходит при купании в зараженных водоемах. Личинки через кожу попадают в кровеносную систему и разносятся в места окончательной локализации. Выделяются из организма с мочой и фекалиями.

14.3.2. КЛАСС ЛЕНТОЧНЫХ ЧЕРВЕЙ

Бычий цепень вызывает *тениаринхоз*. Лентовидное тело червя состоит из отдельных члеников и имеет длину 10 м и более. Промежуточный хозяин бычьего цепня - крупный рогатый скот, который заражается, поедая траву, загрязненную фекалиями. Из желудка животных личинки паразитов попадают в кровь и проникают в мышцы. В мышцах образуется *финна* - пузырек, содержащий головку цепня. Человек, съедая финнозное мясо, недостаточно термически обработанное, заражается бычьим цепнем. В организме человека головка паразита с помощью присосок прикрепляется к тканям кишечника. Рост червя идет

от шейки, представляющей собой зону роста. Самые крупные членики, расположенные в задней части паразита, содержат яйца, в которых находится зародыш. Членики бычьего цепня выделяются с фекалиями и могут самостоятельно выползать из анального отверстия.

Свиной цепень - причина возникновения *тениоза*. Длина свиного цепня, который паразитирует в тонкой кишке человека, составляет от 3 до 7 м. Яйца гельминта выделяются с фекалиями человека. Животные заражаются через корм. Из желудка промежуточного хозяина - свиньи - яйца цепня попадают в кровь, а затем в мышцы. Человек заражается тениозом, съедая непроваренное мясо. В организме человека личинки прикрепляются к стенкам кишечника, а также с током крови могут попасть в мозг, легкие, печень, органы зрения, вызывая *цистицеркоз*.

Эхинококк - ленточный червь размером 3-5 мм, вызывает *эхинококкоз*. Окончательные хозяева эхинококка - собаки, с фекалиями которых выделяются яйца паразитов. Через грязные руки яйца эхинококка попадают в кишечник. С током крови личинки распространяются по организму, попадают в легкие, печень, головной мозг, где образуются пузыри, покрытые плотными оболочками и содержащие головки гельминтов. При этом масса пузыря может достигать 15 кг. Лечение хирургическое.

Альвеококк - причина *альвеококкоза*, природно-очагового заболевания, встречаемого в северных районах Азии, Европы и Америки. Человек - промежуточный хозяин паразита, окончательными хозяевами являются кошки, собаки и грызуны. Заражение человека происходит через грязные руки: в желудок попадают яйца паразита, превращаются в личинки, а затем попадают в печень. В печени образуются пузыри (*альвеококки*), прорастающие в окружающие ткани. Лечение альвеококкоза хирургическое.

Карликовый цепень паразитирует в тонкой кишке, вызывая *гименолепидоз*. Это плоский червь размером 0,5-5 см. Заражение человека происходит через рот. Гельминт прикрепляется к стенкам тонкой кишки, отпочковывающиеся членики выделяются с фекалиями.

Лентец широкий - крупный гельминт, длиной до 12 м. Заболевание, вызываемое широким лентециом, - *дифиллоботриоз*. Гельминт паразитирует в тонкой кишке человека. Яйца лентеца с фекалиями попадают в воду, а затем в организм мельчайших ракообразных, являющихся кормом для рыб. В мышцах рыб развивается личинка. При употреблении в пищу недостаточно термически обработанной рыбы возникает дифиллоботриоз, сопровождаемый анемией.

14.3.3. КЛАСС СОБСТВЕННО КРУГЛЫХ ЧЕРВЕЙ

Аскарида человеческая - крупный гельминт, длиной 25-40 см, вызывает *аскаридоз*. Заражение происходит при употреблении в пищу фруктов и овощей, выращенных на удобляемых фекалиями человека землях. Из проглоченных яиц в кишечнике человека выходят личинки, которые с током крови попадают сначала в печень, а затем в кровеносную систему. С током крови личинки аскарид проникают в легкие, затем по дыхательным путям в глотку, ротовую полость, оттуда попадают в кишечник. Этот цикл длится 9-12 дней. В кишечнике личинки превращаются во взрослых особей, откладывая яйца. Аскариды вызывают в организме общую интоксикацию, возможны травмирование стенки кишечника, развитие пневмонии, кишечной непроходимости.

Острица - гельминт небольших размеров (3-12 мм), причина возникновения *энтеробиоза*. Заболевание чаще встречается у детей. Человек заражается, проглатывая яйца гельминтов. Острицы паразитируют в толстой кишке. Выползая ночью из анального отверстия, острицы откладывают яйца. В области ануса наблюдается сильный зуд. Расчесав зудящие места, ребенок грязными руками заносит яйца гельминтов в рот.

Власоглав - гельминт длиной 30-55 мм, вызывает *трихоцефалез*. Яйца власоглава попадают в рот, затем личинки колонизируют слепую кишку. Яйца власоглава выделяются с фекалиями, а затем с грязными руками, немытыми овощами и фруктами снова попадают в рот.

Трихинелла - червь длиной 2-4 мм, вызывает *трихинеллез* - природно-очаговое заболевание, связанное с употреблением в пищу мяса свиней или диких животных, содержащего личинки паразита. Личинки из кишечника с током крови разносятся по всему организму, попадая в мышечную ткань. В мышцах личинки покрываются капсулой и в таком виде могут сохраняться до 25 лет. Больные предъявляют жалобы на мышечные боли, лихорадку, отечность, кишечные расстройства.

Анкилостома - гельминт длиной 1-2 см, вызывает *анкилостомидоз*. Анкилостомы распространены в странах с жарким климатом. В почве из яиц червей выходят личинки, которые могут быть занесены в организм человека через рот с пищевыми продуктами, грязными руками, водой. Возможно внедрение через кожу. В кишечнике человека развиваются взрослые особи, которые питаются кровью. Наблюдаются анемия, расстройства пищеварения.

Ришта - гельминт длиной от 12 до 150 см, причина развития *дракункулеза*. Человек заражается при питье сырой воды из водоемов, где обитают *циклоны* - промежуточные хозяева ришты. В организме циклопа развиваются личинки ришты - микрофилиарии. В пищеварительной системе человека микрофилиарии проходят через стенку кишечника и проникают в подкожную клетчатку. В месте локализации паразита под кожей возникает кожный элемент (волдырь), при купании в водоеме волдырь повреждается, из него в воду выходит множество личинок. Личинки проглатывает циклоп, который может попасть в организм человека.

14.4. ЗАБОР И ТРАНСПОРТ МАТЕРИАЛА ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Гельминты локализуются во многих органах и тканях человека.

Большинство паразитических червей находится в ЖКТ или сообщающихся с ним органах, поэтому чаще всего исследуют фекалии. Проводят забор свежевыделенных фекалий. При этом отбирают кал из разных участков в количестве не менее 50 г. Собранный материал помещают в чистую сухую стеклянную или пластмассовую посуду с плотной крышкой. Возможно хранение материала при температуре 0-4 °C в течение 1 сут. В консервирующем растворе материал может храниться до 1 года. Также берут соскоб с перианальных складок шпателем или глазными палочками. После забора материала шпатели и палочки вкладывают в пробирку или флакон.

Забор мокроты проводят при естественном откашливании, материал сразу же помещают в стерильную посуду с крышками и хранят до исследования не более 2 ч.

Кровь берут шприцем из локтевой вены и в нем отправляют в лабораторию для исследования.

Биоптаты двуглавой или икроножной мышцы помещают в стерильную посуду с физиологическим раствором и исследуют в течение 15 мин либо замораживают.

14.5. МЕТОДЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Наиболее часто при диагностике гельминтозов проводят копрологические исследования, позволяющие обнаружить самых распространенных гельминтов, которые паразитируют в кишечнике или органах, с ним связанных; при этом их яйца, личинки и они

сами выделяются с испражнениями. Различают макро- и микроскопические, качественные и количественные методы копрологического исследования.

Макроскопические методы. Это методы визуального осмотра, позволяющие обнаружить гельминтов и их фрагменты, выделяемых самостоятельно или после дегельминтизации.

Микроскопические методы. Позволяют выявить в фекалиях яйца гельминтов (копроовоскопия). Включают микроскопию нативного мазка из фекалий и методы обогащения исследуемого материала.

Метод нативного мазка обладает низкой эффективностью. Яйца паразитических червей удается обнаружить только при высокой и средней интенсивности инвазии. На предметное стекло наносят каплю равных частей воды и глицерина и небольшой кусочек фекалий (с булавочную головку), тщательно перемешивают стеклянной или деревянной палочкой; после удаления твердых частиц на эту смесь кладут покровное стекло и проводят исследование под микроскопом.

При копроовоскопии в случаях малоинтенсивной инвазии используют *методы обогащения* (метод Фюллеборна), подкрашивание пробы фекалий для контрастирования (метод Като). Среди методов обогащения наиболее часто используют методы флотации.

При *методах флотации* (всплыивания) используют насыщенные растворы солей с более высокой плотностью, чем плотность яиц паразитических червей. В лабораторной практике в качестве флотационных жидкостей наиболее часто применяют насыщенный раствор натрия хлорида.

Одним из методов флотации является *метод Фюллеборна*. В пластмассовый или стеклянный стаканчик емкостью 75-100 мл помещают пробу фекалий массой 3 г, постепенно (порциями) добавляют 50-75 мл насыщенного раствора натрия хлорида, тщательно размешивая взвесь стеклянной палочкой. Всплывшие крупные частицы сразу удаляют, а взвесь фекалий фильтруют в другой стаканчик через нержавеющее металлическое или капроновое ситечко с диаметром ячеек 0,3-0,5 мм. Во время отстаивания заряженной пробы яйца многих видов нематод и цестод всплывают на поверхность. Через 45 мин проволочной или спиральной петлей (диаметром 0,8-1 см) снимают три капли поверхностной пленки и помещают их на предметное стекло. Не накрывая капли покровными стеклами, просматривают их под малым увеличением микроскопа при опущенном вниз конденсоре.

Обогащение материала проводят также *методами осаждения (седиментации)*. При методах осаждения пробы фекалий смешивают с жидкостями, плотность которых меньше плотности яиц паразитических червей. К ним относят *уксусно-эфирный метод* - обработку исследуемого материала уксусной кислотой и эфиром с последующими центрифугированием и микроскопией осадка при увеличении объектива x 10 или x 40 и окуляра x 7.

Метод толстого мазка по Като. Яйца гельминтов обнаруживают в толстом мазке кала, освещенном глицерином и подкрашенном малахитовым зеленым. Для этого кусочек фекалий помещают на предметное стекло и покрывают целлофаном, пропитанным раствором, состоящим из малахитового зеленого, глицерина и фенола, придавливают, чтобы мазок размазался по стеклу, оставляют на 1 ч для освещения, после чего микроскопируют при увеличении объектива x 10 и окуляра x 7.

Применяют также и другие специальные методы исследования: *копроларвоскопию* - исследование фекалий на личинки гельминтов; *ларвоскопическое исследование мышечной ткани* для обнаружения личинок трихинелл; *ларвоскопическое исследование эпидермиса*. При диагностике гельминтозов печени и желчного пузыря исследуют желчь. Исследование биоптатов мышц проводят при подозрении на трихинеллез: в мышечных волокнах обнаруживают трихинеллезные капсулы, в которых содержится одна спирально свернутая в 2,5 оборота трихинелла. В крови можно обнаружить *микрофилярии* - личинки филярий.

Серологические методы. Позволяют выявить специфические АТ в сыворотке крови. Применяют различные *серологические тесты*: реакции микропреципитации, кольцепреципитации, преципитации в геле, реакции латекс-агглютинации, РНГА, РСК, РИФ, в последнее время широко используют ИФА.

14.6. ПРОФИЛАКТИКА ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Гельминтозы выявляют при массовом обследовании детских коллективов, работников пищевой промышленности и общественного питания, животноводов.

Проводят *плановое лечение* больных гельминтозами, а также *дегельминтизацию* - комплекс терапевтических и профилактических мер, направленных на освобождение людей, животных от гельминтов и предупреждение загрязнения при этом окружающей среды инвазионными элементами (яйцами и личинками гельминтов).

В профилактике биогельминтозов ведущая роль принадлежит ветеринарно-санитарной службе, обеспечивающей правильное содержание скота, контроль и экспертизу мяса.

Весьма важны санитарно-просветительная работа с населением, повышение общей и санитарной культуры, борьба с вредными привычками.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Отметьте методы диагностики гельминтозов:

- а) макроскопический;
- б) микроскопический;
- в) серологический;
- г) аллергический.

2. Назовите срок и условия хранения фекалий как исследуемого материала для обнаружения гельминтов.

3. Назовите тип гельминтозов, который характеризуется наличием окончательного и промежуточного хозяев.

ГЛАВА 15. ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

15.1. ПОНЯТИЕ О ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Под внутрибольничными инфекциями

(ВБИ) понимают инфекционные заболевания различного генеза, поражающие больного в результате его госпитализации или оказания медицинской помощи в любых лечебно-профилактических учреждениях (поликлинике, медико-санитарной части, здравпункте, скорой медицинской помощи, санатории), а также развивающиеся у медицинского больничного персонала вследствие осуществления им медицинской деятельности. Инфекция считается внутрибольничной, если она впервые проявляется через 48 ч или позднее после поступления в стационар или посещения лечебного учреждения при условии отсутствия клинических проявлений заболевания в момент поступления в стационар и полного исключения вероятности инкубационного периода. Присоединяясь к основному заболеванию, ВБИ часто ухудшают течение и прогноз основного заболевания.

Выделяют три вида ВБИ:

- заболевания у пациентов, инфицировавшихся в стационарах;

- болезни у пациентов, инфицировавшихся при получении поликлинической помощи;
- инфекции у медицинских работников, заразившихся при оказании медицинской помощи больным в стационарах, поликлиниках и прочих лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

15.2. ЭТИОЛОГИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ВБИ полиэтиологичны, т.е. могут быть вызваны широким кругом микроорганизмов: бактериями, вирусами, микроскопическими грибами и простейшими, а также паразитами (табл. 15.1). Источниками инфицирования пациентов и медперсонала могут быть как микроорганизмы их собственной микрофлоры, так и госпитальные штаммы, обнаруживаемые на различных объектах больничной среды. В больничных учреждениях различного профиля циркулируют возникшие в результате селекции *госпитальные штаммы* условно патогенных микроорганизмов, устойчивые к антибиотикам и дезинфектантам, поскольку здесь активно применяют различные антибактериальные препараты.

Таблица 15.1. Этиологическая структура основных внутрибольничных инфекций

Бактериальные инфекции		Вирусные инфекции	Паразитарные заболевания*	Микозы
инфекционные болезни*	оппортунистические инфекции (возбудители)			
Дифтерия Коклюш Туберкулез Брюшной тиф и паратифы А и В Легионеллез Сальмонеллезы Шигеллезы Псевдотуберкулез Иерсиниоз Холера Кампилобактериоз Сифилис	Стрептококки Стафилококки Псевдомонады Условно патогенные энтеробактерии (клебсиеллы, цитробактеры, протеи и др.) Клостридии Неклостридиальные анаэробы Микоплазмы Хламидии	Гепатиты В, С, D ВИЧ-инфекция Грипп и ОРВИ* Корь* Краснуха* Эпидемический паротит* Ветряная оспа* Герпетическая инфекция* Ротавирусный гастроэнтерит и другие вирусные кишечные инфекции*	Малярия Криптоспоридиоз Чесотка** Педикулез**	Кандидоз Аспергиллез Пневмоцистная инфекция Эпидермофитии* и др.

* Обычно не связаны с медицинскими манипуляциями (то есть не относятся к ИСМП).

** Не относятся к протозойным инфекциям.

Особенности госпитальных штаммов микроорганизмов - высокие инвазивность и токсигенность, их устойчивость к одному или нескольким антибиотикам (нередко множественная лекарственная устойчивость), снижение чувствительности к дезинфицирующим средствам, а также адаптация к некоторым факторам внешней среды.

15.3. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Распространению госпитальных инфекций немало способствуют антисанитарные условия пребывания больных в стационарах, погрешности медицинских работников при различных медицинских манипуляциях, несоблюдение правил асептики и антисептики, нарушения при приготовлении и хранении лекарственных препаратов. Часто медицинский инструментарий и аппаратуру (катетеры, бронхоскопы и др.) не подвергают достаточной дезинфекции и стерилизации, а иногда условно патогенные бактерии можно обнаружить на перевязочном и шовном материалах и в готовых лекарственных средствах.

В ряде случаев условно патогенные микроорганизмы контаминируют (заселяют) больничную аппаратуру, предназначенную для обследования и лечения больных, или аптечные приборы, используемые для приготовления различных лекарственных форм. Таким образом, в больничной среде формируются *вторичные резервуары возбудителей*, контаминируемые госпитальными штаммами микроорганизмов (нередко в составе биопленок): влажные фильтры кондиционеров, некоторые части приборов и аппаратов, душевые установки, трапы и водяные запоры канализации, щетки для мытья рук и полов, емкости для воды и инфузионных растворов, диспенсеры для мыла и дезинфицирующих растворов.

Таблица 15.1. Этиологическая структура основных внутрибольничных инфекций

Бактериальные инфекции		Вирусные инфекции	Паразитарные заболевания*	Микозы
инфекционные болезни*	оппортунистические инфекции (возбудители)			
Дифтерия Коклюш Туберкулез Брюшной тиф и паратифы А и В Легионеллез Сальмонеллезы Шигеллезы Псевдотуберкулез Иерсиниоз Холера Кампилобактериоз Сифилис	Стрептококки Стафилококки Псевдомонады Условно патогенные энтеробактерии (клебсиеллы, цитробактеры, протеи и др.) Клоストридии Неклостридиальные анаэробы Микоплазмы Хламидии	Гепатиты В, С, D ВИЧ-инфекция Грипп и ОРВИ* Корь* Краснуха* Эпидемический паротит* Ветряная оспа* Герпетическая инфекция* Ротавирусный гастроэнтерит и другие вирусные кишечные инфекции*	Малярия Крипто споридиоз Чесотка** Педикулез**	Кандидоз Аспергиллез Пневмо-цистная инфекция Эпидермофитии* и др.

* Обычно не связаны с медицинскими манипуляциями (то есть не относятся к ИСМП).

** Не относятся к протозойным инфекциям.

Особенности госпитальных штаммов микроорганизмов - высокие инвазивность и токсигенность, их устойчивость к одному или нескольким антибиотикам (нередко множественная лекарственная устойчивость), снижение чувствительности к дезинфицирующим средствам, а также адаптация к некоторым факторам внешней среды.

15.3. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Распространению госпитальных инфекций немало способствуют антисанитарные условия пребывания больных в стационарах, погрешности медицинских работников при различных медицинских манипуляциях, несоблюдение правил асептики и антисептики, нарушения при приготовлении и хранении лекарственных препаратов. Часто медицинский инструментарий и аппаратуру (катетеры, бронхоскопы и др.) не подвергают достаточной дезинфекции и стерилизации, а иногда условно патогенные бактерии можно обнаружить на перевязочном и шовном материалах и в готовых лекарственных средствах.

В ряде случаев условно патогенные микроорганизмы контаминируют (заселяют) больничную аппаратуру, предназначенную для обследования и лечения больных, или аптечные приборы, используемые для приготовления различных лекарственных форм. Таким образом, в больничной среде формируются *вторичные резервуары возбудителей*, контаминируемые госпитальными штаммами микроорганизмов (нередко в составе биопленок): влажные фильтры кондиционеров, некоторые части приборов и аппаратов, душевые установки, трапы и водяные запоры канализации, щетки для мытья рук и полов, емкости для воды и инфузионных растворов, диспенсеры для мыла и дезинфицирующих растворов.

Для ВБИ характерна *множественность механизмов и путей передачи возбудителей* инфекций: парентеральный, аэробный, контактный и фекально-оральный механизмы (редко) заражения. Переливание крови и ее компонентов, проведение хирургических операций, а также различных лечебных и диагностических манипуляций, в том числе инвазивных и высокотехнологичных, повышают риск развития ВБИ и позволяют говорить о новом - *артифициальном* (от лат. *artificialis* - «неестественный, искусственно создаваемый») механизме заражения (табл. 15.2). В соответствии с современной международной классификацией термин ВБИ заменен новым - «*инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП)*». Именно поэтому к ИСМП не относят большинство инфекционных заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами (вирусами гриппа и ОРВИ, возбудителями кишечных инфекций), которые не связаны с медицинскими манипуляциями.

Таблица 15.2. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, имеющие артифициальный механизм передачи возбудителей

Процедуры	Инфекции
Трансфузии (крови, плазмы и др.), катетеризация сосудов, взятие крови.	Гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, сифилис, малярия, герпетическая инфекция; оппортунистические инфекции, вызванные энтеробактериями и псевдомонадами, стафилококками; анаэробные инфекции, кандидоз
Инъекции, пункции. Пересадки органов, тканей, костного мозга.	
Хирургические операции, биопсии. Катетеризация мочевого пузыря	

Интузия, ингаляции	Инфекции, вызванные энтеробактериями и псевдомонадами, стафилококками, стрептококками; легионеллез
Эндоскопическое исследование	Гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция, кампилобактериоз, хеликобактерная инфекция (при гастроскопии); инфекции, вызванные энтеробактериями, псевдомонадами, стафилококками
Мануальное исследование (вагинальное, ректальное и др.)	Гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция, грибковые инфекции, хламидиоз, трихомониаз
Бальнеологические процедуры	Легионеллез, грибковые инфекции, инфекции, вызванные энтеробактериями, псевдомонадами, стафилококками

К факторам, способствующим развитию ИСМП у пациентов, следует отнести диабет и другие сопутствующие заболевания, а также предшествующее лечение антибиотиками и глюкокортикоидами, иммуносупрессией.

Клиническая картина ВБИ, и в частности ИСМП, разнообразна и часто определяется характером проводимых медицинских манипуляций. Это могут быть послеоперационные инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства, первичные инфекции кровотока в зоне венепункции или катетеризации кровеносных сосудов, инфекции мочевыводящих путей в результате катетеризации мочевого пузыря, инфекции нижних дыхательных путей и вентиляционно-зависимые легочные осложнения, инфекции сердечно-сосудистой системы и др.

15.4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Микробиологическая диагностика ВБИ связана с трудностями из-за многообразия локализации воспалительных процессов и, следовательно, симптоматики болезней. Достоверность микробиологического диагноза зависит от правильности взятия материала и его транспортировки.

В своей работе медицинский персонал бактериологических лабораторий руководствуется инструкциями, разработанными для контроля за комплексом санитарно-гигиенических мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях (приказ № 720 Минздрава СССР от 31.07.1978 г. «Об улучшении медицинской помощи больным с гнойными хирургическими заболеваниями и усилении мероприятий по борьбе с внутрибольничной инфекцией»). С этой целью бактериологические лаборатории лечебных учреждений контролируют санитарно-гигиенический режим (обсемененность различных объектов и воздуха) один раз в месяц, а контроль за стерильностью инструментов, перевязочного материала, операционного белья, рук хирургов и кожи операционного поля (выборочно) осуществляют 1 раз в неделю. Бактериологические лаборатории санитарно-эпидемиологических и дезинфекционных станций проводят исследование не реже 2 раз в год.

Выбор материала для микробиологического исследования от пациентов определяется локализацией воспалительного процесса, клинической картиной и особенностями предполагаемого возбудителя (или возбудителей). Исследуемый образец отбирают с соблюдением правил асептики и антисептики в стерильную стеклянную посуду или в

транспортные среды и в кратчайшие сроки направляют в лабораторию. Если отсутствует возможность сразу же отправить пробу в лабораторию, то в течение 4 ч ее можно хранить в холодильнике. Чем быстрее исследуемый материал будет отправлен в лабораторию в сопровождении соответствующей документации (направления от врача с указанием предварительного диагноза, локализации очага воспаления, времени взятия образца и т. д.), тем больше вероятность получить достоверные результаты. В настоящее время разработаны различные виды транспортных сред для аэробных и анаэробных микроорганизмов, что позволяет сохранять их при транспортировке до 3 сут.

Для микробиологического диагноза инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами, применяют бактериоскопический (ориентировочный) и бактериологический (основной) методы исследования.

Микроскопическое исследование материала позволяет составить план исследования для выявления всех микроорганизмов, которые могут присутствовать в присланном образце.

При бактериологическом исследовании обязательно проводят посев исследуемого образца на набор питательных сред (среды накопления, дифференциально-диагностические и элективные среды), что позволяет обнаружить все возбудители (в том числе микроскопические грибы), характерные для данной патологии. Культивирование проводят в аэробных и анаэробных условиях. Выделенные чистые культуры микроорганизмов идентифицируют до вида. Поскольку такие материалы, как мокрота, моча, гной, могут содержать бактерии - представителей нормальной микрофлоры (особенно если исследуемый образец взят неправильно), простое обнаружение этих условно патогенных микроорганизмов не может служить доказательством их этиологической роли в развитии заболевания. Именно поэтому необходимы количественные исследования (определяют количество бактериальных клеток в 1 мл или в 1 г исследуемого материала). Обнаружение микроорганизмов в исследуемом субстрате в необычно высокой концентрации свидетельствует о их этиологической значимости в развитии данного заболевания. При исследовании материалов, содержащих смеси (ассоциации) микроорганизмов, выделяют и идентифицируют чистые культуры каждого из возбудителей и определяют чувствительность всех выделенных микроорганизмов к антибиотикам (определяют антибиотикограмму).

По требованию лечащих врачей или врачей-эпидемиологов лаборатория проводит дополнительные исследования по определению чувствительности бактерий - возбудителей оппортунистических инфекций к бактериофагам, бактериоцинам или выполняет другие исследования для оценки эпидемиологической ситуации в стационаре.

В редких случаях применяют также генетические тесты и серологические методы диагностики. Доказательством этиологической значимости условно патогенного микроорганизма при серологическом исследовании может служить положительная сероконверсия - четырехкратное и более нарастание титров АТ к данному микроорганизму в динамике при наблюдении больного в течение 2-3 нед.

Микробиологическую диагностику инфекционных заболеваний, развившихся как ВБИ, проводят в соответствии с методиками, разработанными для каждого вида возбудителей отдельно.

Лечение ВБИ (ИСМП) проводят антибиотиками с учетом результатов антибиотикограммы.

15.5. ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Профилактика ВБИ имеет два основных направления:

- защиту сотрудников от заражения ВБИ;
- защиту больных от заражения ВБИ.

Защита медицинского персонала от заражения требует ношения спецодежды. При работе с открытыми тканями, проведении медицинских процедур, смене белья пациентов, обработке предметов ухода, уборке помещений следует надевать маску, перчатки, фартук. Каждую неделю или раз в 10 дней у работников ЛПУ проводят взятие содержимого из носа и зева на бактериологическое исследование. При положительном результате на патогенную микрофлору сотрудника освобождают от работы до полной санации.

Два раза в год каждый сотрудник должен пройти полный медицинский осмотр с качественной санацией очагов хронической инфекции. Сотрудники, не прошедшие медосмотр, к работе не допускаются.

Сотрудники с гнойно-воспалительными и простудными заболеваниями освобождаются от работы до полного выздоровления и исчезновения бактерионосительства.

В случае нарушения сотрудником противоэпидемиологических мероприятий администрация не несет ответственности за его заражение внутрибольничной инфекцией.

Предстерилизационная очистка инструментов и медицинской аппаратуры, эффективные стерилизация, дезинфекция и антисептика, а также соблюдение правил асептики являются основными мерами неспецифической профилактики госпитальных инфекций среди пациентов.

Кроме того, в стационарах применяют соответствующие архитектурно-планировочные решения: изоляцию палат, операционных и родильных блоков; разделение потоков больных и персонала, «чистых» и «грязных» потоков, рациональное размещение отделений по этажам; санитарно-технические мероприятия - эффективную искусственную и естественную вентиляцию, кондиционирование воздуха, соблюдение правил сбора, обезвреживание и удаление отходов (в том числе утилизацию медицинских отходов).

Прочие профилактические мероприятия включают эпидемиологический надзор за ВБИ, соблюдение санитарно-противоэпидемического режима в лечебных учреждениях, выявление бактерионосителей среди персонала и их санацию, рациональное применение антибиотиков и других антибактериальных препаратов, мониторинг циркуляции госпитальных штаммов микроорганизмов, санитарнопросветительную работу среди больных и персонала.

Специфическая профилактика для большинства оппортунистических инфекций не разработана. В целях активации защитных сил макроорганизма больным рекомендуют назначать иммуномодуляторы.

Основными документами, регламентирующими меры профилактики ВБИ, являются:

- приказ Минздрава СССР № 720 от 31.07.1978 г. «Об улучшении медицинской помощи больным с гнойными хирургическими заболеваниями и усилении мероприятий по борьбе с внутрибольничной инфекцией»;

- приказ Минздрава СССР № 300 от 08.04.1987 г. «Об усилении мероприятий по профилактике сывороточного гепатита в лечебно-профилактических учреждениях»;

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 501 от 10.07.1987 г. «О расширении мероприятий по борьбе со СПИДом в РСФСР»;

- приказ Минздрава СССР № 1002 от 04.09.1987 г. «О мерах по профилактике заражения вирусом СПИДа»;

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 335 от 26.12.1988 г. «О дополнительных мерах по усилению борьбы с распространением СПИДа в РСФСР»;

- приказ Минздрава СССР № 408 от 12.07.1989 г. «О мерах по снижению заболеваемости вирусным гепатитом в стране»;

- приказ Минздрава РФ № 345 от 26.11.1997 г. «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах» (в ред. приказов Минздрава РФ от 24.11.1998 г. № 338, от 05.05.2000 г. № 149);

- Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарноэпидемиологическом благополучии населения».

ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите срок возникновения инфекционного процесса после посещения лечебного учреждения, когда этот инфекционный процесс можно считать внутрибольничным.

2. Укажите различие между терминами «ВБИ» и «ИСМП».

3. Каковы основные меры неспецифической профилактики госпитальных инфекций среди пациентов?

4. Какой метод применяют при бактериологическом исследовании для выявления возбудителя ВБИ?

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Слава 1

1. Пастер.

2. Мечников.

3. Ивановский.

Глава 2

1. Клеточная стенка.

2. Красным.

3. Спора.

4. Грибы, простейшие.

5. Кокки, палочки извивы, ветвящиеся.

6. Несовершенные.

7. Плесени.

8. Тканевые споровики.

9. Внешняя липидная оболочка.

10. Прионы.

Глава 3

1. Группа 1.

2. Нет, нельзя.

3. Желтый.

4. Обеззараживанию.

Глава 4

1. Дифференциально-диагностические.

2. Строгие анаэробы.

3. Брожение.

4. Культуральными.

5. 37 °C.

6. R-плазмида.

7. Продуктивным.

8. Вирулентные.

9. а-в.

Глава 5

1. Бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка.

2. Пробиотики, пребиотики, синбиотики.

3. 1 м³.

4. а, б.

5. а-г.

Глава 6

1. Вирусы, прионы.

2. а-в.

3. серийных разведений.

4. а, б.

5. Гибель.

Глава 7

1. Продромальный.

2. Бактериемия.

3. Эндемическая.

4. Секреторная система III типа.

5. Экзотоксин.

Глава 8

1. а-в.

2. а-в.

3. IgG.

4. IgE.

5. Растворимой.

6. Вакцины.

7. РСК.

8. IgM.

9. РПГА.

Глава 9

1. Культуральный.

2. Молекулярно-генетический.

3. Нарастание титра антител.

Глава 10

1. а, в.
2. Туберкулез.
3. а-в.
4. Дифтерия, коклюш, столбняк.
5. Серологическим.
6. Дефектные порины клеточной стенки, продукция β -лактамазы.
7. а, в.
8. а-в.
9. Плазмокоагулаза.

Глава 11

1. Гемагглютинин, нейраминидаза.
2. Серологическим.
3. HBs-антиген.
4. Арбовирусы.
5. Бешенство.
6. Живая вакцина Сэбина, убитая вакцина Солка.

7. а, в.

8. а-в.

9 Прионы. Глава 12

1. Микроскопический.
2. Кошки.
3. г.
4. Трихомонады.
5. Человек.
6. Лейшмании.

Глава 13

1. а-г.
2. г.
3. Дерматомицеты.
4. а-в.
5. Человек, животные, земля.

Глава 14

1. а-в.
2. 0-4 °C, 1 сут.
3. Биогельминтозы.

Глава 15

1. 48 ч.
2. Этиологическая структура не включает возбудителей инфекционных заболеваний.

3. Предстерилизационная очистка инструментов и медицинской аппаратуры, эффективные стерилизация, дезинфекция, асептика.

4. Количественный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. А. В. Воробьева, А. С. Быкова. - М.: МИА, 2008. - 272 с.

Бурмester Г. Р. Наглядная иммунология. - М.: Бином; Лаборатория знаний, 2007. - 320 с.

Воробьев А. А., Пашков Е. П., Быков А. С. Основы микробиологии и иммунологии / Под ред. В. В. Зверева, Е. В. Будановой. - 5-е изд. - М.: Академия, 2012. - 281 с.

Камышева К. С. Основы микробиологии и иммунологии. - М.: Феникс, 2012. - 282 с.

Мари П. Р., Шей И. Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство: пер. с англ. - М.: Мир, 2006. - 425 с.

Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. - Кн. 1 / Под ред. А. С. Лабинской, Е. Г. Волиной. - М.: Бином, 2008. - 1080 с.

УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А

Азитромицин

Азидотимидин*

Альфа-интерферон

Амиксин*

Амоксициллин

Амфотерицин В

Арбидол

Ацикловир

Б

Бензнидазол Бисептол^{*}

В

Ванкомицин Валацикловир Видарабин Ввомицин

Г

Ганцикловир

Гентамицин

Гризофульвин

Д

Даптомицин

Дезоксирибонуклеаза

Доксициклин

3

Зидовудин

И

Идоксуридин

Изониазид

Имипенем

Итраконазол

Йодантипирин

К

Канамицин

Каспофунгин Клавулановая кислота Клиндамицин Клотrimазол Ко-тимоксазол*

Л

Ламицил♣

Левамизол

Левомицетин

Левофлоксацин

Линезолид

М

Меглюмин

Мексаформ*

Меларсопрол

Метисазон

Метронидазол

Мефлохин

Н

Налидиксовая кислота

Невиграмон*

Ниморазол

Нистатин

Нитроксолин

Нитрофурал

Нифуртимокс

5-НОК*

О

Оксациклин Оксолин* Орnidазол Осельтамивир

П

Паромицин*

Пентамидин

Пентостам*

Пиразинамид
Пириметамин
Полимиксин В Полудан♦ Протионамид Примахин
Р
Ремантадин♦ Рибавирин Римантадин Рифампицин
С
Спирамицин
Стибоглюконат натрия
Стрептомицин
Сульфадиметоксин
Сульфадимидин
Сульфадоксин
Сурамин натрия
Т
Тамифлю*
Тербинафин
Тетрациклин
Тилорон
Тинидазол
Триметоприм
Томицид*
Трихопол*
Ф
Фамцикловир
Флоримицин*
Фоскарнет натрия
Флуконазол
Флуцитозин
Фуразолидон
Фурацилин*
Х
Хинин*
Хлорамфеникол Хлорохин
Ц
Циклосерин Ципрофлоксацин
Э
Эритромицин
Этамбутол
Этионамид