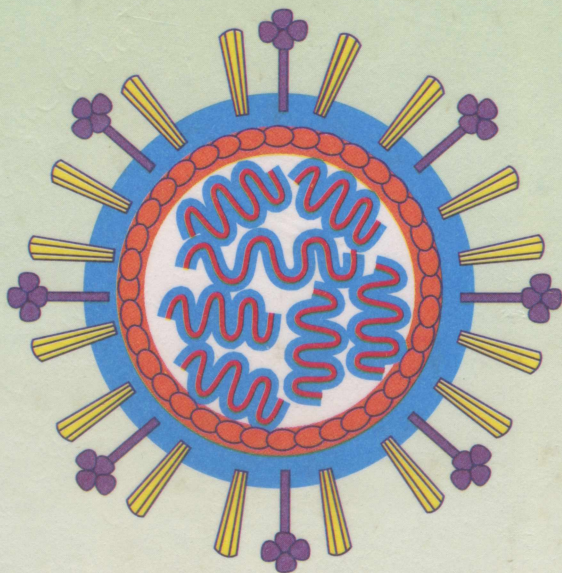


СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

ОСНОВЫ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ



ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Часть I. ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	
Глава 1. Предмет и задачи медицинской микробиологии и иммунологии.....	6
1.1. Мир микробов. Общие сведения.....	6
1.2. Микробиология - наука о микробах.....	7
1.3. Иммунология - наука об иммунитете.....	7
1.4. История развития микробиологии и иммунологии.....	8
Глава 2. Классификация и морфология микробов.....	11
2.1. Систематика, классификация и номенклатура микробов.....	11
2.2. Морфология и ультраструктура бактерий.....	13
2.3. Строение и классификация грибов.....	19
2.4. Строение и классификация простейших.....	20
2.5. Строение и классификация вирусов.....	21
2.6. Основные методы изучения морфологии микробов.....	24
Глава 3. Физиология микробов.....	25
3.1. Физиология бактерий.....	26
3.2. Культивирование бактерий.....	31
3.3. Особенности физиологии грибов и простейших.....	32
3.4. Физиология вирусов.....	33
Глава 4. Экология микробов.....	40
4.1. Распространение микробов в окружающей среде.....	40
4.2. Микрофлора организма человека.....	42
4.3. Влияние факторов окружающей среды на микробы.....	43
4.4. Уничтожение микробов в окружающей среде.....	45
4.5. Санитарная микробиология.....	48
Глава 5. Генетика микробов.....	52
5.1. Строение и репликация генома бактерий.....	52
5.2. Изменчивость генома бактерий.....	54
5.3. Особенности генетики вирусов.....	55
5.4. Применение генетических методов в диагностике инфекционных болезней.....	56
Глава 6. Биотехнология. Генная инженерия.....	57
6.1. Предмет и задачи биотехнологии.....	57
6.2. Объекты и процессы в биотехнологии.....	57
6.3. Генная инженерия в биотехнологии.....	58
Глава 7. Химиотерапевтические препараты.....	59
7.1. Химиотерапия.....	59
7.2. Антибиотики.....	59
Глава 8. Учение об инфекции.....	61
8.1. Стадии инфекционного процесса и его уровни.....	61
8.2. Свойства микроба. Понятие о патогенности и вирулентности.....	62
8.3. Факторы патогенности микробов.....	63

8.4. Роль макроорганизма и окружающей среды.....	66
8.5. Характерные особенности инфекционных болезней.....	66
8.6. Формы инфекционного процесса.....	67
8.7. Основы эпидемиологии инфекционных болезней.....	68
Глава 9. Учение об иммунитете.....	70
9.1. Задачи иммунологии.....	70
9.2. Неспецифические и специфические факторы защиты организма.....	71
9.3. Виды иммунитета.....	75
9.4. Иммунная система человека.....	76
9.5. Антигены.....	81
9.6. Основные формы иммунного реагирования.....	85
9.7. Особенности противовирусного иммунитета.....	94
9.8. Особенности противогрибкового иммунитета.....	94
9.9. Особенности иммунитета при протозойных инфекциях.....	95
Глава 10. Клиническая иммунология.....	95
10.1. Иммунный статус.....	95
10.2. Патология иммунной системы.....	97
10.3. Реакции антиген - антитело и их практическое применение.....	101
10.4. Иммунопрофилактика, иммунотерапия и иммунодиагностика болезней человека.....	106
10.5. Вакцины.....	107
10.6. Эубиотики.....	ПО
10.7. Иммуноглобулины и иммунные сыворотки.....	110
10.8. Иммуномодуляторы.....	111
10.9. Диагностические препараты.....	112
Глава 11. Организация лабораторной микробиологической и иммунологической службы.....	113
11.1. Классификация микробов по степени их биологической опасности. Номенклатура микробиологических лабораторий.....	113
11.2. Санитарно-техническое оснащение лабораторий.....	114
11.3. Принципы микробиологической диагностики инфекционных болезней.....	117
11.4. Принципы иммунологической диагностики болезней человека.....	119
Часть II. СПЕЦИАЛЬНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	
Глава 12. Возбудители кишечных инфекций.....	120
12.1. Возбудители бактериальных кишечных инфекций.....	120
12.1.1. Возбудители эшерихиозов.....	120
12.1.2. Возбудители дизентерии.....	122
12.1.3. Возбудители брюшного тифа и паратифов.....	123
12.1.4. Возбудители сальмонеллезов.....	124
12.1.5. Возбудители кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза.....	125
12.1.6. Возбудитель холеры.....	126
12.1.7. Возбудитель кампилобактериоза.....	127
12.1.8. Возбудитель хеликобактериоза.....	128
12.1.9. Возбудители пищевых токсикоинфекций и интоксикаций.....	129
12.1.10. Возбудители бруцеллеза.....	131

12.1.11. Возбудитель ботулизма.....	132
12.1.12. Возбудитель листериоза.....	133
12.1.13. Возбудители лептоспироза.....	134
12.2. Возбудители вирусных кишечных инфекций.....	135
12.2.1. Энтеровирусы.....	135
12.2.2. Вирусы энтеральных гепатитов.....	137
12.2.3. Ротавирусы.....	138
12.3. Возбудители протозойных кишечных инфекций.....	139
12.3.1. Возбудитель амебиоза.....	139
12.3.2. Возбудитель токсоплазмоза.....	140
12.3.3. Возбудитель лямблиоза.....	141
12.3.4. Возбудитель балантидиаза.....	141
12.4. Возбудители грибковых кишечных инфекций - микотоксикозов....	141
Глава 13. Возбудители респираторных инфекционных болезней.....	143
13.1. Возбудители бактериальных респираторных инфекций.....	143
13.1.1. Возбудитель дифтерии.....	143
13.1.2. Возбудитель скарлатины.....	146
13.1.3. Возбудитель коклюша.....	146
13.1.4. Возбудитель паракоклюша.....	147
13.1.5. Возбудители менингококковой инфекции.....	148
13.1.6. Возбудители туберкулеза.....	149
13.1.7. Возбудители легионеллеза.....	150
13.1.8. Возбудитель орнитоза.....	152
13.1.9. Возбудитель респираторного хламидиоза.....	153
13.1.10. Возбудитель микоплазмоза.....	153
13.2. Возбудители вирусных респираторных инфекций.....	154
13.2.1. Вирусы гриппа.....	154
13.2.2. Вирусы - возбудители других острых респираторных вирусных инфекций.....	155
13.2.3. Вирус кори.....	156
13.2.4. Вирус эпидемического паротита.....	157
13.2.5. Вирус краснухи.....	158
13.2.6. Вирус натуральной оспы.....	159
13.2.7. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса.....	160
13.3. Возбудители грибковых респираторных инфекций.....	161
Глава 14. Возбудители кровяных инфекционных болезней.....	163
14.1. Возбудители бактериальных кровяных инфекций.....	163
14.1.1. Возбудитель чумы.....	163
14.1.2. Возбудитель туляремии.....	165
14.1.3. Возбудители боррелиозов.....	167
14.1.4. Возбудители риккетсиозов.....	169
14.2. Возбудители вирусных кровяных инфекций.....	173
14.2.1. Вирус иммунодефицита человека.....	173
14.2.2. Вирусы гепатитов.....	176
14.2.3. Арбовирусы.....	179
14.3. Возбудители протозойных кровяных инфекций.....	182
14.3.1. Возбудители малярии.....	182
14.3.2. Возбудители лейшманиозов.....	184
14.3.3. Возбудители трипаносомозов.....	185

Глава 15. Возбудители инфекционных болезней наружных покровов.....	186
15.1. Возбудители бактериальных инфекций.....	186
15.1.1. Возбудитель сибирской язвы.....	186
15.1.2. Возбудитель сапа.....	188
15.1.3. Возбудитель мелиоидоза.....	189
15.1.4. Возбудитель столбняка.....	189
15.1.5. Возбудители анаэробной инфекции.....	191
15.1.6. Условно-патогенные микробы.....	192
15.1.7. Возбудитель урогенитального хламидиоза.....	200
15.1.8. Возбудитель трахомы.....	201
15.1.9. Возбудитель венерического лимфогранулематоза.....	202
15.1.10. Возбудитель сифилиса.....	203
15.1.11. Возбудитель гонореи.....	204
15.2. Возбудители вирусных инфекций наружных покровов.....	205
15.2.1. Вирус бешенства.....	205
15.2.2. Вирус простого герпеса.....	206
15.2.3. Вирус цитомегалии.....	208
15.2.4. Вирус ящура.....	209
15.3. Возбудители протозойных инфекций - возбудитель трихомоноза	210
15.4. Возбудители грибковых инфекций.....	210
Глава 16. Микроорганизмы полости рта и их роль в развитии некоторых заболеваний.....	211
16.1. Микрофлора полости рта.....	211
16.2. Заболевания ротовой полости, вызванные микроорганизмами.....	214
Глава 17. Медленные вирусные инфекции.....	219

СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

ОСНОВЫ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

Под редакцией

А. А. Воробьева и Ю.С. Кривошеина

Допущено

*Министерством образования Российской Федерации
в качестве учебника для студентов медицинских училищ*



Москва

2001

УДК 612.017.1+579

ББК 52.5

0-75

Федеральная целевая программа книгоиздания России

Авторы:

А. А. Воробьев, Ю.С. Кривошеин, А.С. Быков, М.Н. Бойченко, С. А. Дратвин, А. Ю. Мионов,
Ю.В. Несвижский, Д.Н. Нечаев, Н.Г. Ожерельева, Е.П. Пашков, А. М. Рыбакова

Рецензенты:

зав. кафедрой микробиологии Российского государственного медицинского
университета им. Н.И.Пирогова профессор *В. М. Кориунов*;
канд. мед. наук, преподаватель Московского медицинского колледжа № 1 *Е.В. Перельман*

Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебник /

0-75 А. А. Воробьев, Ю.С. Кривошеин, А. С. Быков и др., Под ред. А. А. Воробьева и Ю. С. Кривошеина. - М.: Мастерство, 2001. - 224 с.

ISBN 5-294-00045-8

Книга состоит из двух частей - общая и специальная микробиология. Описаны вопросы систематики, морфологии, физиологии, генетики бактерий, вирусов, грибов и простейших. Освещены проблемы экологической микробиологии, генной инженерии и биотехнологии, представлено новое поколение лечебно-профилактических средств и диагностических методов. Изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, иммунитета, лабораторной диагностики, специфической терапии и профилактики основных групп инфекционных болезней человека, вызываемых бактериями, вирусами, грибами, простейшими, а также госпитальных (внутрибольничных) инфекций.

Для учащихся средних медицинских училищ и колледжей.

УДК 612.017.1+579

ББК 52.5

Оригинал-макет данного издания является собственностью издательства «Мастерство» и его воспроизведение любым способом без согласия издательства запрещается

Учебное издание

**Воробьев Анатолий Андреевич, Кривошеин Юрий Семенович,
Быков Анатолий Сергеевич и др.**

Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии

Учебник

Редактор *А.Б. Буравкова*. Технический редактор *Е.Ф. Коржуева*.

Компьютерная верстка: *Е.В. Поляченко*. Корректоры *А.П. Сизова, А.В. Черкасова*

Подписано в печать 29.11.2000. Формат 60 х 90/16. Бумага офсетная № 1. Гарнитура «Таймс». Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,0. Тираж 10000 экз. Заказ № 42.

Лицензия ИД № 00520 от 03.12.1999. Издательство «Мастерство».
105043, Москва, ул. 8-я Парковая, 25. Тел./факс: (095) 165-3230, 367-0798, 305-2387.

Отпечатано с готовых диапозитивов на Саратовском полиграфическом комбинате.
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 59.

ISBN 5-294-00045-8

© Коллектив авторов, 2001

© Издательство «Мастерство», 2001

ПРЕДИСЛОВИЕ

Микробиология занимает одно из важнейших мест в системе подготовки средних медицинских кадров. Это обусловлено тем, что она дает фундаментальные знания и практические навыки, необходимые студенту для освоения других теоретических и клинических дисциплин, а кроме того, сведения в области инфекционной патологии, которые будут использоваться в повседневной практической деятельности.

Микробиология - интегральная дисциплина, объединяющая ряд самостоятельных предметов, тесно связанных между собой, - бактериологию, вирусологию, микологию, протозоологию и иммунологию, поэтому их изучение рационально проводить комплексно (в едином алгоритме).

Анализ учебно-методической литературы по микробиологии для средних медицинских учебных заведений, вышедшей в РФ и других странах СНГ, показал, что последние учебники были изданы более 10 лет назад. За это время микробиология пополнилась новыми фундаментальными данными, были открыты и подробно изучены возбудители ранее неизвестных инфекционных заболеваний, разработаны принципиально отличающиеся от прежних методы их лабораторной диагностики, профилактики и специфической терапии. Появились новые направления науки, прародительницей которых является микробиология, - геновая инженерия, биотехнология. Претерпели значительные изменения программы по микробиологии, вирусологии и иммунологии для средних медицинских учебных заведений, утвержденные МЗ РФ. Все это потребовало выпуска нового учебника.

Взяв за основу тезис о комплексном подходе в преподавании микробиологии, а также руководствуясь существующими программами, авторы написали учебник, который пригоден для обучения студентов различных специальностей в средних медицинских учебных заведениях.

Весь материал в книге систематизированно изложен в двух частях: «Общая микробиология» и «Специальная микробиология». Систематика и название микроорганизмов даны в соответствии с последними международными классификациями и номенклатурой. Вопросы морфологии, физиологии, генетики бактерий, вирусов, грибов и простейших, инфекций и инфекционного процесса, химиотерапии и химиопрофилактики описаны с использованием фундаментальных данных и сведений мировой науки последних лет.

Уделено внимание современным проблемам микробиологии - экологической микробиологии, генной инженерии и биотехнологии, новому поколению лечебно-профилактических средств (моноклональные антитела, вакцины, интерфероны, иммуномодуляторы и др.) и диагностических методов (иммуноферментный анализ - ИФА, полимеразная цепная реакция - ПЦР и др.). В главах специальной микробиологии в краткой, но доступной форме изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, лабораторной диагностики, специфической терапии и профилактики основных инфекций человека. Этот материал представлен в соответствии с эколого-эпидемиологической классификацией инфекционных болезней. Вопросы санитарной микробиологии включены в гл. 4 «Экология микробов».

В главах, посвященных клинической микробиологии и иммунологии, раскрываются актуальные вопросы госпитальных (внутрибольничных) инфекций, иммунологического статуса организма, врожденных и приобретенных иммунодефицитов, в том числе СПИДа.

Для учащихся зубоучебного отделения в учебник включена глава «Микроорганизмы полости рта и их роль в развитии некоторых заболеваний».

Чтобы не перегружать учебник отдельными методическими тонкостями, в нем представлены лишь принципиальные схемы лабораторной диагностики заболеваний и постановки реакций.

Мы понимаем, что учебник не лишен недостатков, и будем благодарны и признательны читателям за критические замечания, отзывы и пожелания, высказанные в наш адрес.

Академик РАМН и РАМТН, профессор
Академик РАМТН, профессор

А. А. Воробьев
Ю. С. Кривошеин

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГЗТ	гиперчувствительность замедленного типа
ГИТ	гиперчувствительность немедленного типа
ИК	иммунный комплекс
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЭМ	иммунная электронная микроскопия
ЛПС	липополисахарид
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РГА	реакция гемагглютинации
РИА	радиоиммунный анализ
РИФ	реакция иммунофлюоресценции
РИГА	реакция непрямой гемагглютинации
РИГА	реакция пассивной гемагглютинации
РРГ	реакция радиального гемолиза
РСК	реакция связывания комплемента
РТГА	реакция торможения гемагглютинации

Часть I. ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Глава 1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

1.1. Мир микробов. Общие сведения

Значительную часть биосферы Земли составляют организмы, относящиеся к микромиру, т. е. те, которые можно наблюдать только с помощью оптических приборов - микроскопов. К микромиру принадлежат бактерии, грибы, простейшие, вирусы, вириды и прионы (табл. 1.1).

Микробы живут, размножаются и осуществляют свои функции в благоприятных для них экологических условиях. Они оказывают существенное влияние на неживую и живую природу, обеспечивая круговорот веществ и энергии в природе, плодородие почв, поддержание газового состава атмосферы и других природных процессов. Часть микробов болезнетворны (*патогенные*) для человека, животных, птиц, насекомых и растений. Большинство же из них - *непатогенные*, их называют сапрофитами.

Таблица 1.1

Мир микробов

Представители	Уровень организации	Размер, мкм	Число генов	Распространение в природе
Доклеточные				
Прионы (инфекционные белки)	Макро- молекулы	0,1-0,3	1 (хозяина)	Только в живом организме (внутриклеточные паразиты)
Вириды (ДНК, РНК)	Макро- молекулы	1-100	До 100	
Вирусы	Частицы	0,01-0,4	До 100	
Клеточные				
Бактерии	Прокариоты	1-10	До 5 000	В живой и неживой природе
Грибы	Эукариоты	1-30	До 5 000	
Простейшие	Эукариоты	10-50	До 10 000	

Некоторые непатогенные микробы при определенных условиях (ослабленный организм, попадание в необычные для них места обитания) вызывают болезни. Такие микробы называют *условно-патогенными*.

1.2. Микробиология - наука о микробах

Микробиология (*micros* - малый, *bios* - жизнь, *logos* - учение) - наука о строении, биологии, экологии микробов (микроорганизмов), а также об изменениях, вызываемых ими в организмах людей, животных, растений и в неживой природе.

Микробиологию подразделяют на общую и частную. Общая микробиология изучает строение, физиологию, биохимию, генетику, экологию и эволюцию микробов. Частная микробиология по объектам изучения делится на медицинскую, ветеринарную, сельскохозяйственную, морскую, космическую, техническую.

В соответствии с объектами исследования в микробиологии выделяют: бактериологию, микологию, вирусологию, протозоологию, изучающие соответственно бактерии, грибы, вирусы и простейшие.

Основной задачей медицинской микробиологии является изучение патогенных для человека микробов, механизмов инфекции, методов лабораторной диагностики, специфической терапии и профилактики инфекционных заболеваний человека.

В недрах микробиологии родилась самостоятельная наука - иммунология.

1.3. Иммунология - наука об иммунитете

Иммунитет — способ защиты организма от генетически чужеродных веществ живой и неживой природы с целью сохранения структурной и функциональной целостности организма и его биологической индивидуальности (гомеостаза).

Чужеродные вещества (антигены) генетически отличаются от структур собственного организма. Антигенами являются микробы (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), макромолекулы растительного и животного происхождения (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и их комплексы), а также чужеродные клетки (клетки злокачественных опухолей, клетки и ткани другого человека или животных). Защиту от антигенов осуществляет иммунная система организма, основной функцией которой является распознавание антигена и его уничтожение (нейтрализация, обезвреживание). Эту функцию иммунная система выполняет за счет комплекса специфических и неспецифических реакций.

Иммунитет изучает самостоятельная фундаментальная наука *иммунология*. Иммунология пользуется методами молекулярной биологии, генетики, физико-химическими, биохимическими, гистологическими и другими методами.

1.4. История развития микробиологии и иммунологии

Исторический путь развития древнейшей науки микробиологии можно разбить на пять этапов, в зависимости от уровня и методов познания мира микробов: эвристический, морфологический, физиологический, иммунологический, молекулярно-генетический.

Эвристический этап связан с неожиданными находками и догадками (*эврика* - неожиданная находка) о существовании на Земле невидимых живых существ, вызывающих болезни.

Микробы существовали на нашей планете задолго до появления животных и человека, о чем догадывались уже древние мыслители и ученые. Еще в III — IV вв. до н.э. основоположник античной медицины Гиппократ (ок. 460- ок. 370 гг. до н.э.) считал, что болезни человека вызываются какими-то невидимыми частицами, которые он называл миазмами, выделяемыми в болотистых и других местностях. Ибн Сина (Авиценна) (980- 1037) писал в «Каноне врачебной науки» о том, что причиной чумы, оспы и других болезней являются невидимые простым глазом мельчайшие живые существа, передающиеся через воду и воздух.

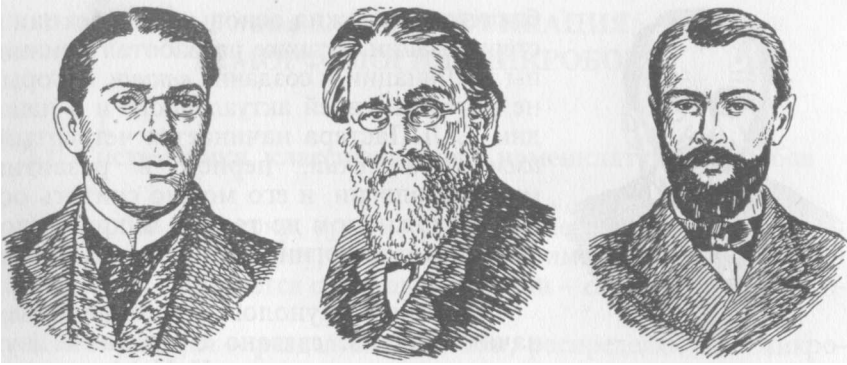
Первым человеком, который наблюдал и описал микробы, был голландец Антони ван Левенгук (1632-1723). Он сконструировал и изготовил микроскоп, увеличивавший предметы в 300 раз. Рассматривая с его помощью налет с зубов, кровь, слюну, сперму человека, а также пищевые продукты и другие предметы, А. Левенгук выявил в них живые микроскопические существа, различавшиеся по форме и размерам, которые назвал *анималькулюсами* («живые зверьки»).



А. Левенгук

С момента открытия А. Левенгуком микробов начался *морфологический период* в развитии микробиологии, который продолжается и до наших дней, поскольку наука открывает все новые микроорганизмы.

Открытие микробов и доказательство их патогенности для человека связано с именами таких известных ученых и врачей, как Д. С. Самойлович (1744- 1805), Э. Дженнер (1749-1823), Р. Кох (1843- 1910), И.И.Мечников (1845-1916), Н.Ф. Гамалея (1859-



Р. Кох

И.И. Мечников

Д.И. Ивановский

1949) и многих других. За это время открыто и описано более 2000 видов бактерий и грибов - возбудителей болезней человека.

Выдающимся открытием в микробиологии было обнаружение Д.И. Ивановским (1864-1920) в 1892 г. вирусов - нового царства микробов, не имеющих клеточного строения, паразитирующих только внутри клеток человека, животных, растений и бактерий. К настоящему времени уже обнаружено более 1000 вирусов, вызывающих болезни у человека, и огромное число вирусов, поражающих животных, птиц, членистоногих, растений и бактерий. Возникла новая дисциплина - *вирусология*, основоположником которой по праву считается Д. И. Ивановский.

В конце XIX в. было доказано, что причиной болезней человека и животных могут быть не только бактерии, но и простейшие: амёбы, лейшмании, плазмодии малярии и др. Эти открытия послужили основой для создания науки *протозоологии* - учения о болезнях, вызываемых простейшими. Основоположниками протозоологии были русские исследователи Ф.А. Леш (1840-1903), выявивший возбудителя амебиаза, П.Ф. Боровский (1863-1932), изучивший лейшманиоз, и французский врач А. Лаверан (1845-1922), описавший возбудителя малярии.

Открытие возбудителей болезней сопровождалось изучением их биологических свойств, разработкой номенклатуры и классификации. Данный этап в развитии микробиологии можно назвать *физиологическим*. В этот период у микробов были изучены обмен веществ, дыхание, рост и размножение, культивирование на питательных средах и т.д.

Огромное значение для развития микробиологии в конце XIX в. имели открытия гениального французского ученого Луи Пастера (1822-1895). В своих работах он обосновал этиологическую роль микробов в возникновении болезней, расшифровал ферментативную природу брожения, опроверг положение о самозарождении



бактерий, заложил основы дезинфекции и стерилизации, а также разработал принципы вакцинации и создания *вакцин*, которые не потеряли своей актуальности и в наши дни. С Л. Пастера начинается четвертый, *иммунологический*, период в развитии микробиологии, и его можно считать основоположником не только микробиологии и иммунологии, но и *иммунобиотехнологии*.

Развитие иммунологии в конце XIX - начале XX вв. связано с именами двух выдающихся ученых - И. И. Мечникова (1845-1916) и П. Эрлиха (1854-1915).

И. И. Мечников разработал фагоцитарную теорию иммунитета, заложил основы клеточной иммунологии. П. Эрлих создал гуморальную теорию иммунитета, объяснявшую механизмы защиты с помощью антител. За эти открытия им была присуждена Нобелевская премия.

В это же время ученые интенсивно занимаются поиском химических противобактериальных препаратов. Основоположником этого направления был П. Эрлих, искавший «волшебную пулю» против микробов. Им впервые был создан препарат «Сальварсан» (препарат 606), губительно действующий на трепонемы - возбудителя сифилиса. Это направление химиотерапии и химиопрофилактики интенсивно развивается и в настоящее время, имеет множество достижений, венцом которых является создание антибиотиков, открытых английским врачом А. Флемингом (1881- 1955).

Начиная с 40-50-х гг. XX в. микробиология и иммунология вступили в *молекулярно-генетический* этап развития. Этот этап характеризуется расцветом молекулярной биологии, доказавшей универсальность генетического кода человека, животных, растений и бактерий, расшифровавшей на микробных моделях молекулярные механизмы биологических процессов, химическую структуру и синтез жизненно важных биологически активных веществ (гормоны, ферменты и др.). Расшифрованы, клонированы и синтезированы отдельные гены, созданы рекомбинантные ДНК, получены генно-инженерным способом сложные биологически активные соединения, используемые в медицине и народном хозяйстве.

Микробиология и иммунология относятся к общемедицинским наукам, они находятся на стыке фундаментальных, теоретических и клинических дисциплин, поэтому знание их необходимо каждому медицинскому работнику независимо от его специальности.

Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ МИКРОБОВ

2.1. Систематика, классификация и номенклатура микробов

Микробы (бактерии, грибы, простейшие, вирусы) систематизированы по их сходству, различиям и взаимоотношениям между собой. Этим занимается специальная наука - *систематика микроорганизмов*.

Классификация - раздел систематики, распределяющий микробов по таксономическим категориям - таксонам (от греч. *taxis* - расположение, порядок) на основе сходства однородных признаков. В основу таксономии микроорганизмов положены их морфологические, физиологические, биохимические и молекулярно-биологические свойства. Чем больше сведений имеется о микроорганизмах, тем точнее их можно отнести к соответствующей таксономической категории. Различают следующие основные таксономические категории: *царство, отдел, класс, порядок, семейство, род, вид*. *Номенклатура* - это система названий таксономических категорий в соответствии с международными правилами.

Выделяют отдельные царства микробов: *прокариоты* (бактерии), *vira* (вирусы), - царство *Fungi* (грибы) и подцарство *Protozoa* (простейшие). Грибы и простейшие являются эукариотами.

Одной из основных таксономических категорий является вид (*species*). *Вид* - это совокупность особей, имеющих общее происхождение, близких между собой по генетическим, морфологическим и физиологическим признакам, приспособленных к определенной среде обитания, обладающих сходным обменом веществ и характером межвидовых отношений.

В микробиологии, как и в биологии, для обозначения вида бактерий принята двойная (бинарная) номенклатура, которая характеризуется тем, что каждый микроб имеет родовое и видовое название. Родовое название пишется с прописной буквы, видовое - со строчной. Например, возбудитель брюшного тифа - *Salmonella typhi*, гноеродный стафилококк - *Staphylococcus aureus*. При повторном написании вида родовое название сокращается до начальной буквы, например *S. typhi*, *S. aureus*.

Если при изучении бактерий обнаруживают отклонения от типичных видовых свойств, то такую культуру рассматривают как подвид. Различают также типы (варианты), т. е. внутривидовые подразделения, которые основаны на отличии особей какими-либо небольшими наследственными свойствами: антигенами - серо- и морфо- (син. серотип), морфологическими - морфo- и био-

химическими - хемовар, биологическими - биовар, чувствительности к фагам-фаговар и др.

Совокупность однородных микроорганизмов, выросших на питательной среде, обладающая сходными морфологическими, тинкториальными (отношение к красителям), культуральными, биохимическими и антигенными свойствами, называется *чистой культурой*. Чистая культура микроорганизмов, выделенных из определенного источника и отличающихся от других представителей вида, называется *штаммом*. Близким к штамму является понятие *клона*. Клон представляет собой совокупность особей, выращенных из одной микробной клетки.

Американский микробиолог Д. Берги (1938-1999) выпустил первый международный определитель бактерий. Последующие издания определителя под названием «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» подготовлены Международным комитетом по систематике бактерий. В них детально и полно приводятся последние на время издания сведения о микроорганизмах, их таксономии, номенклатуре и принципах идентификации, дана экологическая характеристика (место обитания, ниши) и другие свойства. В связи с постоянным появлением новых сведений о свойствах микробов каждое очередное издание определителя отличается от предыдущего.

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).

В основе классификации, приведенной в последнем определителе Берги, лежит строение клеточной стенки, на основании чего бактерии делятся на четыре отдела: *грациликуты (Gracilicutes)* - бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные; *фирмикуты (Firmicutes)* - с толстой клеточной стенкой, грамположительные; *тенеरिकуты (Tenericutes)* - без ригидной клеточной стенки, включающие микоплазмы; *мендозикуты (Mendosicutes)*, так называемые архебактерии, отличающиеся дефектной клеточной стенкой, особенностями строения рибосом, мембран и рибосомных РНК (рРНК). Архебактерии - представители древних форм жизни, среди которых нет возбудителей инфекционных болезней.

Среди грациликутных, т. е. тонкостенных, грамотрицательных бактерий различают извитые формы - спирохеты и спириллы, разнообразные палочковидные и шаровидные (гонококки и менингококки), в том числе риккетсии и хламидии. К фирмикутным, т. е. толстостенным, грамположительным бактериям относят большинство шаровидных (стафилококки, стрептококки и др.) бактерий и разнообразные палочковидные бактерии, а также актиномицеты (ветвящиеся бактерии), коринебактерии (булавовидные бактерии), микобактерии и бифидобактерии.

2.2. Морфология и ультраструктура бактерий

Формы бактерий

Различают несколько основных форм бактерий - кокковидные, палочковидные, извитые и ветвящиеся (рис. 2.1).

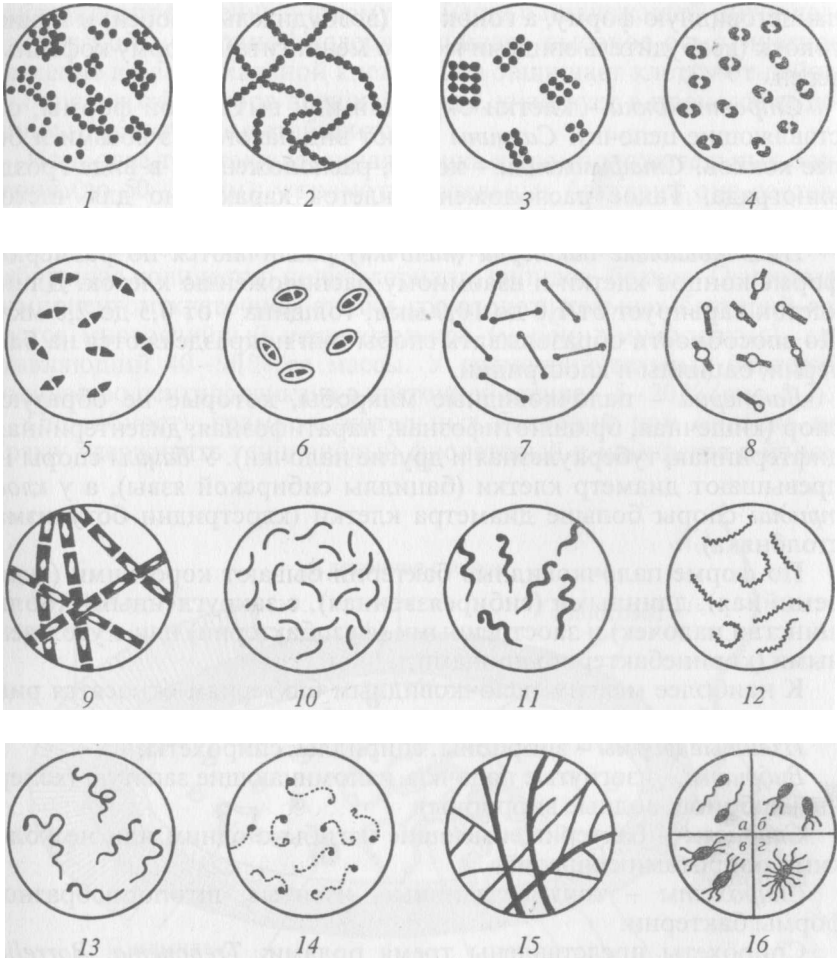


Рис. 2.1. Основные формы бактерий:

1 - стафилококки; 2 - стрептококки; 3 - сарцины; 4 - гонококки; 5 - пневмококки; 6 - капсула пневмококков; 7 - коринебактерии дифтерии; 8 - клостридии; 9 - бациллы; 10 - вибрионы; 11 - спириллы; 12 - трепонема; 13 - боррелии; 14 - лептоспиры; 15 - актиномицеты; 16 - расположение жгутиков: а - монотрих; б - лототрих; в - амфитрих; г - перитрих

Кокковидные бактерии (кокки) - шаровидные клетки размером 0,5-1,0 мкм, которые в зависимости от взаимного расположения делятся на микрококки, диплококки, стрептококки, тетракокки, сардины и стафилококки.

Микрококки - это отдельно расположенные клетки. **Диплококки** - это парные кокки (пневмококк, гонококк, менингококк). Пневмококк (возбудитель пневмонии) имеет с противоположных сторон ланцетовидную форму, а гонококк (возбудитель гонореи) и менингококк (возбудитель эпидемического менингита) - форму кофейных зерен.

Стрептококки - клетки округлой или вытянутой формы, составляющие цепочку. **Сарцины** имеют вид пакетов из восьми и более кокков. **Стафилококки** - кокки, расположенные в виде грозди винограда. Такое расположение клеток характерно для чистой культуры, в мазках - возможно в виде единичных кокков.

Палочковидные бактерии (палочки) различаются по размерам, форме концов клетки и взаимному расположению клеток. Длина клеток варьирует от 1,0 до 10,0 мкм, толщина - от 0,5 до 2,0 мкм. По способности образовывать споры они подразделяются на бактерии, бациллы и клостридии.

Бактерии - палочковидные микробы, которые не образуют спор (кишечная, брюшнотифозная, паратифозная, дизентерийная, дифтерийная, туберкулезная и другие палочки). У **бацилл** споры не превышают диаметр клетки (бациллы сибирской язвы), а у **клостридии** споры больше диаметра клетки (клостридии ботулизма, столбняка).

По форме палочковидные бактерии бывают короткими (туляремийная), длинными (сибиреязвенная), с закругленными (большинство палочек) и заостренными (фузобактерии) или с утолщенными (коринебактерии) концами.

К наиболее мелким палочковидным бактериям относятся риккетсии - облигатные внутриклеточные паразиты.

Извитые формы - вибрионы, спириллы, спирохеты.

Вибрионы - изогнутые палочки, напоминающие запятую (холерный вибрион, водные вибрионы).

Спириллы - бактерии, имеющие изгибы с одним или несколькими оборотами спирали.

Спирохеты - тонкие, длинные, извитые, штопорообразной формы бактерии.

Спирохеты представлены тремя родами: *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*. Патогенными для человека среди них являются *T. pallidum* - возбудитель сифилиса и *T. pertenue* - возбудитель тропической болезни - фрамбезии; *B. recurrentis* - возбудитель возвратного тифа; *L. interrogans* вызывает лептоспироз.

Структура бактериальной клетки хорошо изучена с помощью электронной микроскопии. Бактериальная клетка состоит из обо-

лочки, наружный слой которой называется клеточная стенка, а внутренний - цитоплазматическая мембрана, а также цитоплазмы с включениями и нуклеоида. Имеются дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, слизь, жгутики, пили (рис. 2.2), плазмиды; некоторые бактерии в неблагоприятных условиях способны образовывать споры.

Клеточная стенка - прочная, упругая структура, придающая бактерии определенную форму и вместе с подлежащей цитоплазматической мембраной «сдерживающая» высокое осмотическое давление в бактериальной клетке. Она защищает клетку от действия вредных факторов внешней среды, участвует в процессе ее деления и транспорте метаболитов.

Наиболее толстая клеточная стенка у грамположительных бактерий (до 50-60 нм); у грамотрицательных бактерий она составляет 15-20 нм.

В клеточной стенке грамположительных бактерий содержится небольшое количество полисахаридов, липидов, белков. Основным компонентом клеточной стенки грамположительных бактерий является многослойный *пептидогликан* (муреин, мукопептид), составляющий 40-90% ее массы. У грамотрицательных бактерий количество пептидогликана в клеточной стенке - 5-20% (рис. 2.3).

Способность грамположительных бактерий при окраске по Граму удерживать генциановый фиолетовый в комплексе с йодом

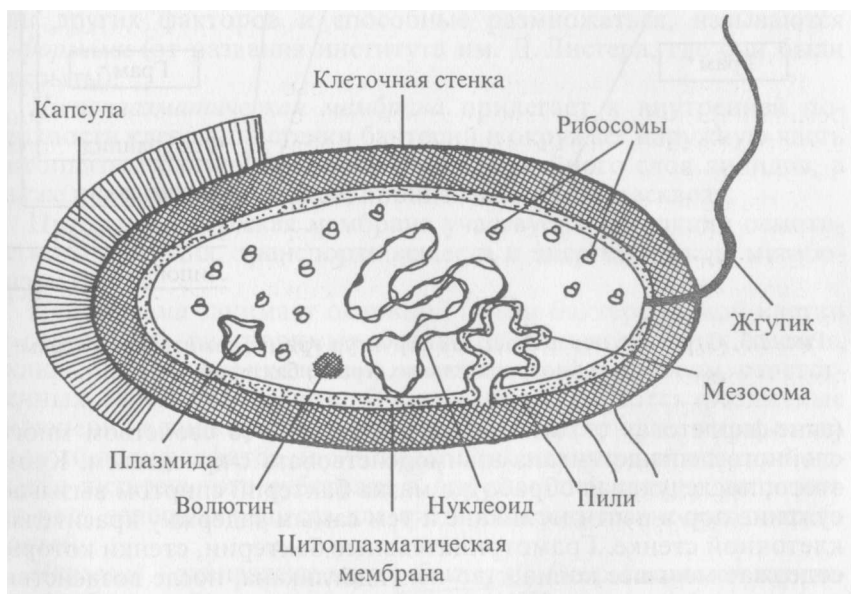


Рис. 2.2. Строение бактериальной клетки

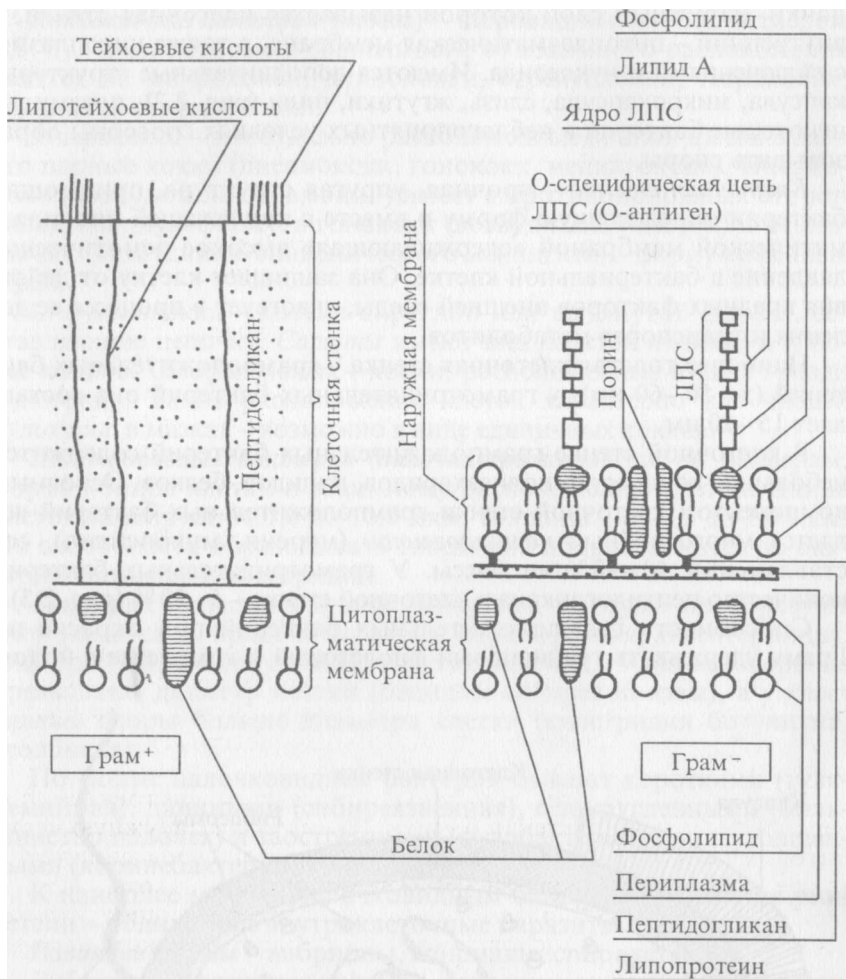


Рис. 2.3. Строение поверхностных структур грамположительных (грам⁺) и грамотрицательных (грам⁻) бактерий

(сине-фиолетовая окраска бактерий) связана со свойством многослойного пептидогликана взаимодействовать с красителем. Кроме этого, последующая обработка мазка бактерий спиртом вызывает сужение пор в пептидогликане и тем самым задержку красителя в клеточной стенке. Грамотрицательные бактерии, стенки которых содержат меньшее количество пептидогликана, после воздействия спиртом утрачивают краситель, обесцвечиваются и при обработке фуксином окрашиваются в красный цвет.

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит *наружная мембрана*, связанная посредством липопотеина с подлежащим слоем пептидогликана. Она представляет собой волнообразную трехслойную структуру, сходную с внутренней мембраной, которую называют цитоплазматической. Основным компонентом этих мембран служит бимолекулярный (двойной) слой липидов.

Наружная мембрана представлена липополисахаридами, фосфолипидами и белками. С ее внешней стороны расположен липополисахарид (ЛПС), обуславливающий токсичность, отождествляемый поэтому с *эндотоксином*.

Между клеточной стенкой и цитоплазматическими мембранами находится периплазматическое пространство, или периплазма, содержащая ферменты.

При нарушении синтеза клеточной стенки бактерий под действием различных ингибиторов образуются клетки с измененной формой: *протопласты* - бактерии, полностью лишенные клеточной стенки; *сферопласты* - бактерии с частично сохранившейся клеточной стенкой. После удаления ингибитора клеточной стенки такие измененные бактерии могут реверсировать, т.е. приобретать полноценную клеточную стенку и восстанавливать исходную форму.

Бактерии сферо- или протопластного типа, 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 были открыты).

Цитоплазматическая мембрана прилегает к внутренней поверхности клеточной стенки бактерий и окружает наружную часть цитоплазмы бактерий. Она состоит из двойного слоя липидов, а также интегральных белков, пронизывающих ее насквозь.

Цитоплазматическая мембрана участвует в регуляции осмотического давления, транспорте веществ и энергетическом метаболизме клетки.

Цитоплазма занимает основной объем бактериальной клетки и состоит из растворимых белков, рибонуклеиновых кислот, включений и многочисленных мелких гранул - *рибосом*, ответственных за синтез белков. В цитоплазме имеются различные включения в виде гранул гликогена, полисахаридов, жирных кислот и полифосфатов (волютин). Они накапливаются при избытке питательного субстрата в окружающей среде и выполняют роль запасных веществ для питания и энергетических потребностей.

Нуклеоид - эквивалент ядра у бактерий. Он расположен в цитоплазме бактерий в виде двухнитчатой ДНК, замкнутой в кольцо и плотно уложенной наподобие клубка. В отличие от ядра эукариот

нуклеоид бактерий не имеет ядерной оболочки, ядрышка и основных белков (гистонов). Обычно в бактериальной клетке содержится одна хромосома, представленная замкнутой в кольцо молекулой ДНК.

Кроме нуклеоида в бактериальной клетке могут находиться внехромосомные факторы наследственности - *плазмиды*, представляющие собой ковалентно замкнутые кольца ДНК и способные к репликации независимо от бактериальной хромосомы.

Капсула - слизистая структура, прочно связанная с клеточной стенкой бактерий и имеющая четко очерченные внешние границы. Обычно капсула состоит из полисахаридов, иногда из полипептидов, например, у сибиреязвенной бациллы. Капсула препятствует фагоцитозу бактерий. Капсулы присущи некоторым видам бактерий или могут образовываться при попадании микроба в макроорганизм.

Многие бактерии содержат *микрокапсулу* - слизистое образование, выявляемое лишь при электронной микроскопии. На поверхности бактериальных клеток имеются экзополисахариды, участвующие в адгезии (прилипанию), их называют *гликокаликсом*.

Жгутики бактерий определяют подвижность клетки. Жгутики представляют собой тонкие нити, берущие начало от цитоплазматической мембраны, они прикреплены к цитоплазматической мембране и клеточной стенке специальными дисками, имеют большую длину, чем сама клетка (рис. 2.2, 2.4). Они состоят из белка - флагеллина, закрученного в виде спирали. Жгутики выявляют с помощью электронной микроскопии препаратов, или в световом микроскопе после обработки специальными методами, увеличивающими их толщину (например, серебрением).

Ворсинки, или пили (фимбрии), - нитевидные образования (см. рис. 2.2, 2.4), более тонкие и короткие, чем жгутики. Пили отходят от поверхности клетки и состоят из белка пилина. Они ответственны за прикрепление бактерий к поражаемой клетке, за питание, водно-солевой обмен; половые пили (*F-пили*) характерны для так называемых «мужских» клеток-доноров.

Споры - своеобразная форма покоящихся грамположительных бактерий, образующихся во внешней среде при неблагоприятных условиях существования бактерий (высушивание, дефицит питательных веществ и др.). Процесс спорообразования проходит несколько стадий, в течение которых часть цитоплазмы и хромосома отделяются, окружаются цитоплазматической мембраной; образуется проспора, затем формируется многослойная, плохо проницаемая оболочка, придающая споре устойчивость к температуре и другим неблагоприятным факторам. При этом внутри одной бактерии образуется одна спора. Спорообразование способствует сохранению вида и не является способом размножения, как у грибов.

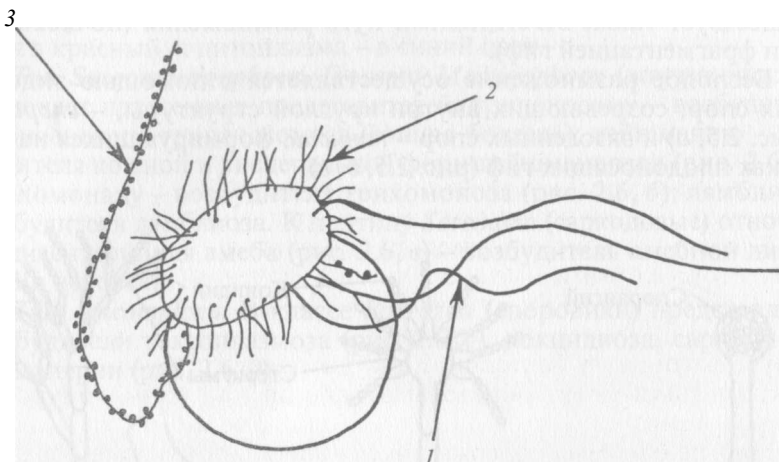


Рис. 2.4. Кишечная палочка:

1 - жгутики; 2 - ворсинки; 3 - F-пила, меченная сферическими бактериофагами

Споры бактерий могут долго сохраняться в почве (возбудители сибирской язвы и столбняка - десятки лет). В благоприятных условиях споры прорастают, при этом из одной споры образуется одна бактерия.

2.3. Строение и классификация грибов

Грибы - растительные, гетеротрофные нефотосинтезирующие (бесхлорофильные) эукариотические микроорганизмы. Царство грибов (*Fungi, Mycetes*) насчитывает свыше 100000 видов, объединенных в семь классов, которые в свою очередь подразделяются на подклассы, порядки, семейства, роды, виды и штаммы. Среди них встречаются сапрофиты, паразиты и факультативные паразиты растений, животных и человека.

Грибы имеют ядро, цитоплазму с органеллами, цитоплазматическую мембрану и мощную клеточную стенку, состоящую из нескольких типов полисахаридов, белков и липидов. Цитоплазматическая мембрана содержит фосфолипиды и стеролы. Различают дрожжевую (овальные клетки) и мицелиальную (плесневую) форму грибов. Мицелиальные грибы построены из длинных тонких нитей (гиф), сплетающихся в грибницу или мицелий. Гифы *низших грибов* не имеют перегородок, у *высших* - гифы разделены перегородками.

Грибы, размножающиеся спорами половым и бесполом путем, относятся к *совершенным*. *Несовершенные* - те, у которых отсутствует или еще не описан половой путь размножения. Кроме этого

существует также вегетативный путь размножения (почкованием или фрагментацией гиф).

Бесполое размножение осуществляется с помощью эндогенных спор, созревающих внутри круглой структуры, - *спорангия* (рис. 2.5, *а*) и экзогенных спор - *конидий*, формирующихся на кончиках плодоносящих гиф (рис. 2.5, *б, в*).

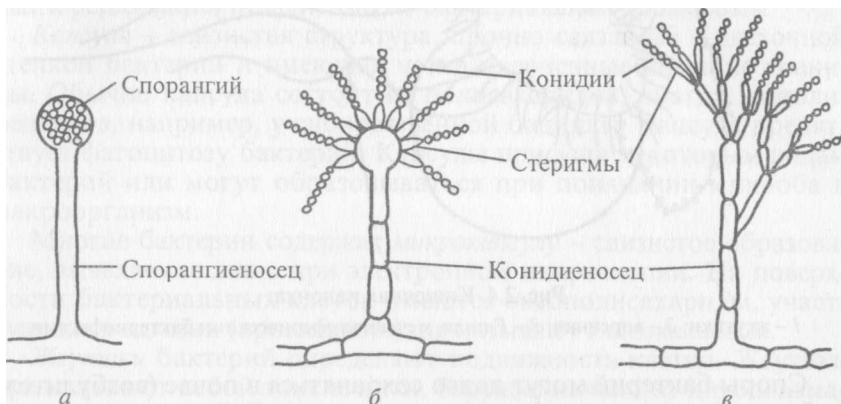


Рис. 2.5. Типы бесполого спорообразования у грибов:

а - Mucor, б - Aspergillus; в - Penicillium

Наибольшее значение для медицины представляют несовершенные грибы, вызывающие у человека заболевания (микозы).

2.4. Строение и классификация простейших

Простейшие - эукариотические одноклеточные микроорганизмы, составляющие подцарство *Protozoa* царства животных (*Animalia*). Простейшие включают семь типов, из которых три типа (*Sarcomastigophora*, *Apicomplexa*, *Ciliophora*) имеют представителей, вызывающих заболевания у человека. Размеры простейших колеблются в среднем от 5 до 30 мкм. Снаружи они окружены мембраной (пелликулой) - аналогом цитоплазматической мембраны клеток животных. Имеют ядро с ядерной оболочкой и ядрышком, их цитоплазма состоит из эндоплазматического ретикулума, митохондрий, лизосом, многочисленных рибосом и др.

Передвижение простейших осуществляется посредством жгутиков, ресничек и образования псевдоподий. Они могут питаться путем фагоцитоза или с помощью особых структур. Многие из них при неблагоприятных условиях образуют *цисты* - покоящиеся стадии, устойчивые к изменению температуры, влажности и др.

При окраске по Романовскому-Гимзе ядро простейших окрашивается в красный, а цитоплазма - в синий цвет.

Tun Sarcostigophora. Подтип *Mastigophora* (жгутиконосцы) включает патогенных представителей: трипаносому - возбудителя африканского трипаносомоза (сонная болезнь); лейшманию - возбудителя кожной и висцеральной форм лейшманиозов (рис. 2.6, а); трихомонаду - возбудителя трихомоноза (рис. 2.6, б); лямблию - возбудителя лямблиоза. К подтипу *Sarcodina* (саркодовые) относится дизентерийная амеба (рис. 2.6, в) - возбудитель амебной дизентерии человека.

Tun Apicomplexa. В классе *Sporozoa* (споровики) представлены возбудители токсоплазмоза (рис. 2.6, г), кокцидиоза, саркоцистоза, малярии (рис. 2.6, д).

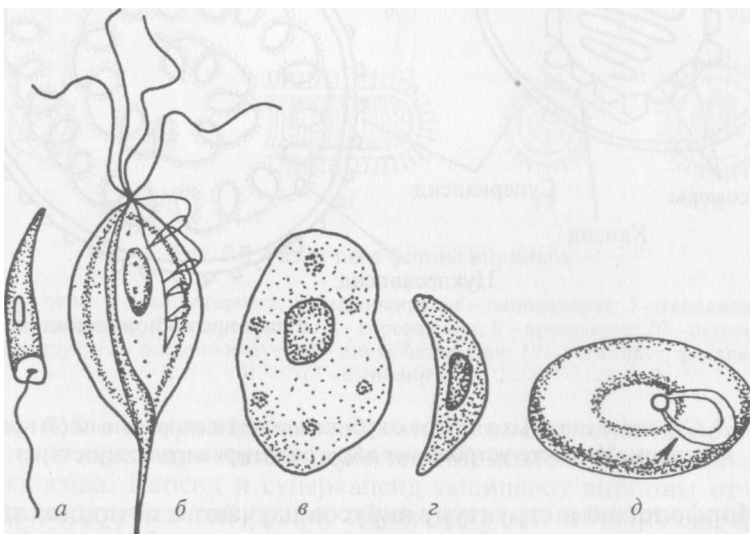


Рис. 2.6. Простейшие - возбудители болезней человека:

а - лейшмания; б - трихомонада; в - дизентерийная амеба; г - токсоплазма; д - плазмодий малярии (указано стрелкой) в эритроците

Tun Ciliophora. Патогенным представителем является возбудитель балантидиаза.

2.5. Строение и классификация вирусов

Вирусы относятся к царству *Vira*. Они не имеют клеточного строения, белоксинтезирующей системы, содержат только один тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК).

Вирусы являются автономными генетическими структурами и отличаются особым разобщенным (дисъюнктивным) способом размножения (репродукции): в клетке отдельно синтезируются нуклеиновые кислоты и белки вирусов, затем происходит их сборка в вирусные частицы. Вирусы - облигатные внутриклеточные паразиты, размножаются в цитоплазме или ядре клетки. Сформированная вирусная частица называется «*вирион*» (рис. 2.7).

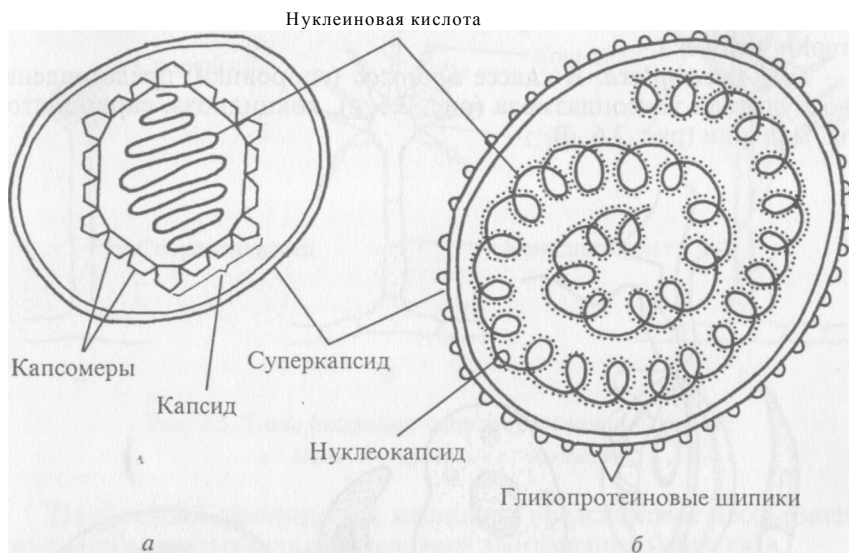


Рис. 2.7. Строение сложных вирусов с кубическим (а) и спиральным (б) нуклеокапсидом. У просто устроенных вирусов суперкапсид отсутствует

Морфологию и структуру вирусов изучают с помощью электронной микроскопии. Форма вирионов может быть различной (рис. 2.8): палочковидной (вирус табачной мозаики), пулевидной (вирус бешенства), сферической (вирусы полиомиелита, ВИЧ), в виде сперматозоида (многие бактериофаги). Один из самых мелких вирусов - вирус полиомиелита (около 20 нм), самый крупный - вирус натуральной оспы (около 350 нм).

Различают ДНК- и РНК-содержащие вирусы. Геном вирусов содержит от шести до нескольких сотен генов.

Вирусы подразделяют на просто устроенные (вирусы полиомиелита и др.) и сложно устроенные (вирусы гриппа, кори). У просто устроенных вирусов нуклеиновая кислота связана с белковой оболочкой - *капсидом*, который состоит из субъединиц - *капсомеров*. Нуклеиновая кислота и капсид составляют *нуклеокапсид*. У сложно устроенных вирусов капсид окружен дополнительной

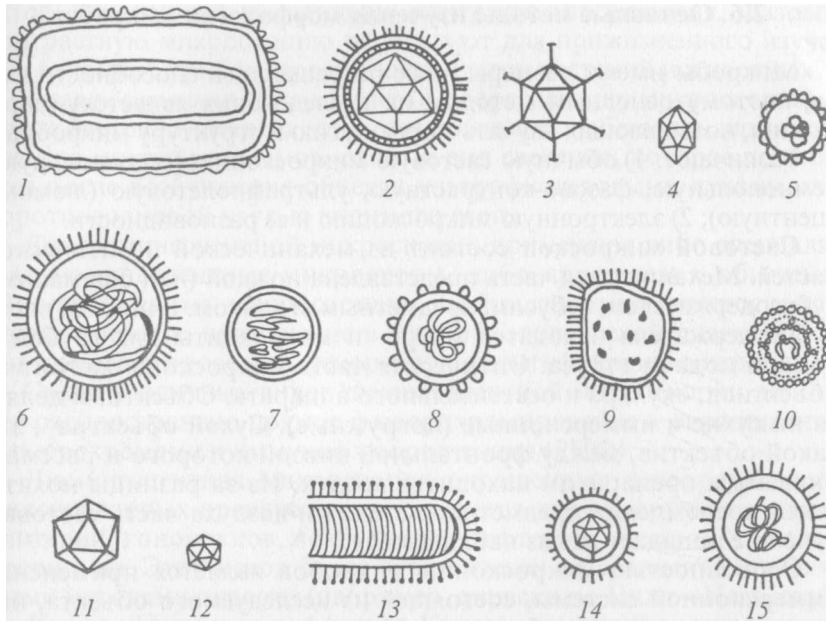


Рис. 2.8. Различные формы вирионов:

- 1 - вирус оспы; 2 - вирус герпеса; 3 - аденовирус; 4 - паповавирус; 5 - гепаднавирус;
 6 - парамиксовирус; 7 - вирус гриппа; 8 - коронавирусы; 9 - аренавирус; 10 - ретровирус;
 11 - реовирус; 12 - пикорнавирус; 13 - вирус бешенства; 14 - тогавирус, флавивирус;
 15 - буньявирус

оболочкой - *суперкапсидом*, или *непелосом*. Вирионы имеют спиральный, икосаэдрический (кубический) и сложный тип симметрии капсида. Капсид и суперкапсид защищают вирионы от воздействия окружающей среды, обуславливают избирательную адсорбцию вируса на определенных клетках.

Внутренние структуры вирусов называются *сердцевиной*.

Вирусы поражают позвоночных и беспозвоночных животных, растения и бактерии. Они являются основными возбудителями многих инфекционных заболеваний человека, а также участвуют в процессах канцерогенеза.

Кроме обычных вирусов известны и так называемые неканонические вирусы *прионы* - белковые инфекционные частицы. Прионы вызывают у человека и животных энцефалопатии в условиях медленной вирусной инфекции (болезнь Крейтцфельда-Якоба, куру и др.).

Другими необычными агентами, близкими к вирусам, являются вириды - небольшие молекулы кольцевой, суперспирализованной РНК, не содержащие белка и вызывающие заболевания растений.

2.6. Основные методы изучения морфологии микробов

Микробы имеют размеры ниже разрешающей способности глаза, поэтому основным методом их исследования является микроскопия, позволяющая изучать морфологию и структуру микробов.

Различают: 1) обычную световую микроскопию (светопольную), темнопольную, фазово-контрастную, ультрафиолетовую (люминесцентную); 2) электронную микроскопию и ее разновидности.

Световой микроскоп состоит из механической и оптической частей. Механическая часть представлена ножкой (или башмаком), тубусодержателем, тубусом, предметным столиком. В нижней части тубусодержателя находятся макро- и микровинты для грубой и тонкой подачи тубуса. Оптическая часть микроскопа состоит из объектива, окуляра и осветительного аппарата. Объективы делятся на сухие и иммерсионные (погружные). Сухой объектив - это такой объектив, между фронтальной линзой которого и рассматриваемым препаратом находится воздух. Из-за разницы показателей преломления предметного стекла и воздуха часть световых лучей не попадает в глаз наблюдателя.

Особенностью микроскопии микробов является применение иммерсионной системы, состоящей из исследуемого объекта, иммерсионного масла и объектива. Иммерсионную систему используют для окрашенных препаратов. Преимущество этой системы заключается в том, что между объектом на предметном стекле и фронтальной линзой объектива находится среда с одинаковым показателем преломления (кедровое, вазелиновое масло и др.). Благодаря этому достигается наилучшее освещение объекта, так как лучи не преломляются и попадают в объектив.

При *обычной световой микроскопии* наблюдаемый объект рассматривается в проходящем свете. Поскольку микробы, как и другие биологические объекты, малоcontrastны, то для лучшей видимости их окрашивают. С целью расширения границы видимости применяют другие виды световой микроскопии.

Темнопольная микроскопия - метод микроскопического исследования объектов, не поглощающих свет, плохо видимых при методе светлого поля. При темнопольной микроскопии объекты освещаются косыми лучами или боковым пучком света, что достигается при помощи специального конденсора - так называемого конденсора темного поля. При этом в объектив микроскопа попадают только лучи, рассеянные объектами, находящимися в поле зрения. Поэтому наблюдатель видит эти объекты ярко светящимися на темном фоне. Темнопольную микроскопию применяют для прижизненного изучения трепонем, лептоспир, боррелий, жгутикового аппарата бактерий, подвижности бактерий.

Фазово-контрастная микроскопия - метод наблюдения с использованием прозрачных, неокрашенных, не поглощающих света объ-

ектов, основанный на усилении контраста изображения. Фазово-контрастную микроскопию используют для прижизненного изучения бактерий, грибов, простейших, клеток растений и животных.

Люминесцентная микроскопия (флюоресцентная микроскопия) - метод световой микроскопии, позволяющий наблюдать люминесценцию микроорганизмов, особый вид свечения, которое появляется после возбуждения объекта ультрафиолетовыми лучами или коротковолновой частью видимого света.

Для люминесцентной микроскопии применяют либо специальные люминесцентные микроскопы, либо приставки к обычным «биологическим» микроскопам. Люминесцентная микроскопия нашла широкое применение в микробиологической диагностике, она помогает проводить ускоренную идентификацию микробов.

Среди различных видов люминесцентной микроскопии наиболее распространено прямое флюорохромирование - окрашивание флюорохромами и иммунофлюоресценция (РИФ).

Люминесцентная микроскопия окрашенных флюорохромами фиксированных препаратов используется для обнаружения микобактерий, гонококков, возбудителя дифтерии, малярии в мазках крови и др. Этот метод более чувствителен по сравнению с обычными методами окраски (например, окраски по Цилю-Нельсену).

Иммунофлюоресценция (метод Кунса) - сочетание микроскопического метода с иммунологическим (см. разд. 10.3).

Электронная микроскопия - метод морфологического анализа с помощью потока электронов. Роль оптических линз выполняют электрические и магнитные поля. Использование в качестве источника излучения потока электронов повышает разрешающую способность микроскопа до нанометров. Такая высокая разрешающая способность позволяет изучать структуру этих объектов на субклеточном и макромолекулярном уровне. Электронная микроскопия применяется для изучения субмикроскопического строения вирусов, бактерий, грибов, простейших. Метод используется для выявления вирусов с диагностической целью, например, ротавирусов в фильтрах фекалий. Использование электронной микроскопии в сочетании с иммунологическими методами обусловило развитие иммуноэлектронной микроскопии, которая сыграла большую роль при исследовании гепатитов А и В, вирусных гастроэнтеритов.

Глава 3. ФИЗИОЛОГИЯ МИКРОБОВ

Физиология микробов - раздел микробиологии, изучающий жизнедеятельность микробов, процессы их питания, обмена, дыхания, роста, размножения, закономерности взаимодействия с окружающей средой.

3.1. Физиология бактерий

Бактерии различаются по химическому составу, типу питания, способам получения энергии и размножения, обладают высокой приспособляемостью и устойчивостью ко многим факторам окружающей среды.

Химический состав бактерий

В состав бактерий входят белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды, минеральные вещества.

Вода - основной компонент бактериальной клетки, ее содержание в ней около 80% массы. В спорах количество воды уменьшается до 18-20%. Удаление воды из клетки (высушивание) приостанавливает процессы метаболизма и размножения, но не убивает бактериальную клетку.

Белки составляют 40-80% сухой массы бактерий и определяют их важнейшие биологические свойства. Бактерии содержат более 2000 различных белков, находящихся в структурных компонентах и участвующих в процессах метаболизма, большая их часть обладает ферментативной активностью. С белками бактериальной клетки связаны их антигенные и иммуногенные свойства, вирулентность и видовая принадлежность.

Нуклеиновые кислоты бактерий составляют 10-30% сухой массы клетки. Молекула ДНК в виде хромосомы определяет наследственность, молекулы РНК (информационная, или матричная, транспортная и рибосомная) участвуют в биосинтезе белка.

Углеводы бактерий в виде простых веществ (моно- и дисахаридов) и комплексных соединений составляют 12-18% сухой массы. Полисахариды часто входят в состав капсул. Некоторые внутриклеточные полисахариды (крахмал, гликоген и др.) в качестве включений являются запасными питательными веществами клетки.

Липиды входят в структуру цитоплазматической мембраны и ее производных, а также клеточной стенки бактерий. Они могут выполнять в цитоплазме роль запасных питательных веществ. Липиды бактерий представлены фосфолипидами, жирными кислотами и глицеридами.

Минеральные вещества бактерий обнаруживают в золе после сжигания клеток в количестве 2 -14% их сухой массы - это фосфор, калий, натрий, сера, железо, кальций, магний, а также микроэлементы (цинк, медь, кобальт, барий, марганец и др.). Они участвуют в регуляции осмотического давления, рН среды, окислительно-восстановительного потенциала, активируют ферменты и входят в состав витаминов и структурных компонентов микробной клетки.

Питание бактерий

Питательные субстраты поступают внутрь бактериальной клетки через ее поверхность, обеспечивая высокую скорость процессов метаболизма и адаптацию к меняющимся условиям окружающей среды.

Типы питания. Широкому распространению бактерий способствует разнообразие типов их питания. Микроорганизмы нуждаются в углероде, азоте, сере, фосфоре, калии и других элементах. По источникам углерода для питания бактерии делят на *аутотрофы*, использующие для построения своих клеток CO_2 (двуокись углерода) и другие неорганические соединения, и *гетеротрофы*, питающиеся за счет готовых органических соединений.

Гетеротрофы, утилизирующие органические остатки отмерших организмов в окружающей среде, называются *сапрофитами*, а существующие за счет органических веществ живых клеток и тканей - паразитами (*паразитами*), вызывающими заболевания у человека или животных. Факультативные паразиты - это большинство патогенных и условно-патогенных бактерий. облигатные паразиты - внутриклеточно паразитирующие микроорганизмы (риккетсии, хламидии, вирусы).

По источнику энергии бактерии делятся на *фототрофы*, т. е. фотосинтезирующие (например, сине-зеленые водоросли, использующие энергию света), и *хемотрофы*, нуждающиеся в химических источниках энергии.

Для роста микробов на питательных средах необходимы определенные дополнительные компоненты, соединения, которые сами микробы синтезировать не могут, поэтому эти вещества надо добавлять в питательные среды. Такие соединения называются *ростовыми факторами* (аминокислоты, пурины и пиримидины, витамины и др.).

Механизмы питания. Проникновение различных веществ в бактериальную клетку зависит от величины и растворимости их молекул, pH среды, концентрации, проницаемости мембран и др. Основным регулятором поступления веществ в клетку является цитоплазматическая мембрана. Выход веществ из клетки осуществляется за счет диффузии и при участии транспортных систем.

Ферменты бактерии

Ферменты - белки, участвующие в процессах анаболизма (синтеза) и катаболизма (распада), т. е. в обмене веществ (метаболизме). Ферменты взаимодействуют с метаболитами (субстратами) и ускоряют химические реакции, являясь биологическими катализаторами.

Известно более 2000 ферментов. Многие ферменты взаимосвязаны со структурами микробной клетки. Например, в цитоплазма-

тической мембране имеются окислительно-восстановительные ферменты, участвующие в дыхании и делении клетки, ферменты, обеспечивающие энергию и питание клетки. Различают *эндоферменты*, катализирующие метаболизм, проходящий внутри клетки, и *экзоферменты*, выделяемые клеткой в окружающую среду, расщепляющие макромолекулы питательных субстратов до простых соединений, которые усваиваются клеткой в качестве источников энергии, углерода.

Некоторые ферменты (так называемые *ферменты агрессии*) разрушают ткань и клетки, обуславливая широкое распространение микробов и их токсинов в инфицированной ткани. К ним относят гиалуронидазу, коллагеназу, ДНКазу, нейраминидазу, лецитовителлазу и др. Так, гиалуронидаза стрептококков, расщепляя гиалуроновую кислоту соединительной ткани, способствует распространению микробов и их токсинов.

Различия в ферментном составе бактерий используют для их идентификации, поскольку с ними связаны биохимические свойства бактерий: сахаролитические (расщепление сахаров), протеолитические (разложение белков) и другие, выявляемые по конечным продуктам расщепления (образование щелочей, кислот, сероводорода, аммиака). Сахаролитические свойства выявляют на дифференциально-диагностических питательных средах Гисса, Эндо, Левина, Плоскирева и др. Если бактерии расщепляют углевод с образованием кислоты и газа, цвет среды изменяется, появляются пузырьки газа, поэтому для идентификации возбудителей применяют наборы сред.

Протеолитические свойства бактерий определяют по разжижению желатина; пептолитические - по продуктам разложения белка (в мясо-пептонном бульоне) и образованию индола, сероводорода, аммиака.

Дыхание бактерий

Дыхание, или биологическое окисление, основано на окислительно-восстановительных реакциях, идущих с образованием АТФ - универсального аккумулятора химической энергии. При дыхании происходят процессы окисления и восстановления: *окисление* - отдача донорами (молекулами или атомами) водорода или электронов; *восстановление* - присоединение водорода или электронов к акцептору. Акцептором водорода или электронов может быть молекулярный кислород - такое дыхание называется *аэробным*, а если акцептором служат нитрат, сульфат, фумарат, то дыхание называется *анаэробным* (нитратным, сульфатным, фумаратным).

Если донорами и акцепторами водорода являются органические соединения, то такой процесс называется *брожением*. При брожении происходит ферментативное расщепление органических соединений (преимущественно углеводов) в анаэробных

условиях. По конечному продукту расщепления углеводов различают спиртовое, молочно-кислое, уксусно-кислое и другие виды брожения.

По отношению к молекулярному кислороду бактерии можно разделить на три основные группы: облигатные, т.е. обязательные аэробы, облигатные анаэробы и факультативные анаэробы. *Облигатные аэробы* могут расти только при наличии кислорода. *Облигатные анаэробы* (клостридии ботулизма, газовой гангрены, столбняка, бактероиды) растут на среде без кислорода, который для них токсичен. *Факультативные анаэробы* могут расти как при наличии кислорода, так и без него, поскольку они способны переключаться с дыхания в присутствии молекулярного кислорода на брожение, если кислород отсутствует. Микроаэрофилы нуждаются в значительно меньшем количестве кислорода; высокая концентрация кислорода, хотя и не убивает бактерии, но задерживает их рост. Некоторые микроорганизмы лучше растут при повышенном содержании CO_2 ; иначе их обозначают термином «капнофильные микроорганизмы» (актиномицеты, лептоспиры, бруцеллы).

Для выращивания анаэробов используют анаэроостаты - специальные емкости, в которых воздух заменяется газовыми смесями, не содержащими кислород.

Рост и размножение бактерий

Жизнедеятельность бактерий характеризуется *ростом* - формированием структурно-функциональных компонентов клетки и увеличением самой бактериальной клетки и *размножением* - самовоспроизведением, приводящим к увеличению количества бактериальных клеток в популяции. Бактерии размножаются бинарным делением пополам, реже почкованием.

Размножение бактерий в жидкой питательной среде. Бактерии, засеянные в определенный, но не изменяющийся объем жидкой питательной среды, размножаясь, потребляют питательные элементы и выбрасывают продукты метаболизма. Это приводит к истощению питательной среды и прекращению роста бактерий. Культивирование их в такой системе называют *периодическим*, а культуру - *периодической*. Если же условия культивирования поддерживают путем постоянной подачи свежей питательной среды и оттока такого же объема культуральной жидкости, то такое культивирование называют *непрерывным*, а культуру - *непрерывной*.

При выращивании бактерий на жидкой питательной среде наблюдается придонный, диффузный или поверхностный (в виде пленки) рост культуры.

Рост периодической культуры бактерий подразделяют на несколько фаз, или периодов: 1) лаг-фаза; 2) фаза логарифмического роста; 3) фаза стационарного роста, или максимальной концентрации бактерий; 4) фаза гибели.



Эти фазы можно изобразить графически в виде отрезков кривой размножения бактерий, отражающей зависимость логарифма числа живых клеток от времени их культивирования (рис. 3.1). *Лог-фаза* - период между посевом бактерий и началом их размножения, составляет 4-5 часов. Бактерии при этом увеличиваются в размерах, повышается количество нуклеиновых кислот, белка и других компонентов клетки. *Фаза логарифмического роста* является периодом интенсивного деления бактерий продолжительностью около 5-6 часов. Затем наступает *фаза стационарного роста*, при которой количество жизнеспособных клеток остается без изменений, составляя максимальный уровень. Ее продолжительность выражается в часах и колеблется в зависимости от вида бактерий, особенностей их культивирования. Рост бактерий завершается *фазой гибели*, характеризующейся отмиранием клеток в условиях истощения источников питательной среды и накопления в ней продуктов метаболизма бактерий. Продолжительность этой фазы колеблется от десятков часов до нескольких недель.

При непрерывном культивировании, постоянно добавляя питательную среду и одновременно удаляя продукты обмена, можно поддерживать бактериальную культуру в логарифмической фазе роста.

Размножение бактерий на плотной питательной среде. Бактерии, растущие на плотных питательных средах, образуют изолированные колонии округлой формы с ровными или неровными краями различной консистенции и цвета, зависящего от пигмента бактерий (синий, кроваво-красный, желтый).

Вид, форму, цвет и другие особенности колоний на плотной питательной среде (культуральные свойства) учитывают при идентификации бактерий, а также отборе колоний для получения чистых культур. Различают два вида колоний: шероховатые с неровными краями (R-форма) и гладкие с ровными краями (S-форма).

3.2. Культивирование бактерий

Бактерии выращивают на естественных и искусственных питательных средах. Естественные среды (на основе мяса, молока, рыбы и др.) имеют несбалансированное соотношение компонентов, их состав точно не известен. Искусственные питательные среды включают вещества в строго определенных соотношениях с учетом потребностей данного вида в питательных веществах, ростовых добавках, солях.

Питательные среды должны быть стерильными и иметь, помимо необходимых для роста бактерий компонентов, оптимальные значения pH, окислительно-восстановительного потенциала, осмотического давления.

Классификация питательных сред. Среда различаются: 1) по консистенции - плотные, полужидкие и жидкие; 2) по составу - простые, сложные; 3) по источнику - естественные и синтетические (искусственные); 4) по назначению - специальные, селективные и дифференциально-диагностические, транспортные, обогащения.

Основой плотной питательной среды являются гелеобразные вещества: агар-агар (2-3%), желатин (10-15%), которые добавляют к жидким питательным средам, например, к мясопептонному бульону (МПБ), получая таким образом мясопептонный агар (МПА).

Простые питательные среды применяют для выращивания многих бактерий. Сложные питательные среды включают дополнительные компоненты - сыворотку крови (сывороточный агар), кровь (кровяной агар), сахар (сахарный бульон). Например, на кровяном агаре бактерии, продуцирующие гемолизин, образуют колонии с зоной гемолиза.

Определенные виды бактерий выделяют на селективных (избирательных) средах. Например, селективной средой для стафилококков является желточно-солевой агар (ЖСА), холерного вибриона - щелочный МПА, дифтерийной палочки - свернутая сыворотка.

Дифференциально-диагностические среды (Гисса, Эндо, Левина, Плоскирева) содержат индикатор, меняющий свой цвет при изменении pH в результате расщепления бактериальными ферментами углеводов питательных сред, что позволяет дифференцировать бактерии с различными ферментативными свойствами. Так, с помощью сред Плоскирева и Эндо можно по цвету колоний отличить кишечную палочку от шигелл дизентерии в зависимости от их действия на лактозу.

Одним из бактериологических методов исследования является *выделение чистых культур бактерий*.

Объекты окружающей среды, включая и материал от больного (гной, мокрота, фекалии), обычно содержат смесь различных мик-

робов. С целью их обнаружения и определения видовой принадлежности (идентификации) применяют *бактериологическое исследование* (бактериологический метод), которое заключается в посеве проб исследуемого материала на питательные среды для получения (выделения) чистой культуры и последующей ее идентификации.

Выделение чистой культуры производят поэтапно в течение нескольких дней, для чего вначале используют механическое разобщение бактерий на плотных питательных средах (посев шпиром, шпателем на несколько чашек Петри). На следующий день получают отдельные изолированные колонии. После описания культуральных свойств различных типов колоний (размер, цвет, форма, края), выросших на чашке с плотной питательной средой, делают пересев из каждого типа колоний на скошенный агар для накопления чистой культуры. На третий день чистую культуру начинают идентифицировать по различным свойствам - морфологическим, тинкториальным, ферментативным, антигенным и др.

При выделении чистых культур анаэробов посевы исследуемого материала выращивают в анаэробных условиях на специальных средах в анаэростанах, исключающих доступ к ним свободного кислорода.

Особенности культивирования риккетсий и хламидий

Риккетсии и хламидии - облигатные внутриклеточные паразиты, размножаются в цитоплазме и ядре инфицированных клеток. Они не растут на искусственных питательных средах, используемых для культивирования обычных бактерий.

Для культивирования риккетсий и хламидий применяют куриные эмбрионы, культуры клеток с пониженным метаболизмом, а также чувствительных животных. Риккетсии можно культивировать путем инфицирования ими переносчиков возбудителей инфекций - вшей, блох, клещей.

3.3. Особенности физиологии грибов и простейших

Грибы по типу питания - гетеротрофы, по отношению к кислороду - аэробы и факультативные анаэробы. Растут в широких диапазонах температур (оптимальная температура 25-30°C), имеют половой и бесполой способы размножения. Грибы широко распространены в окружающей среде, особенно в почве. Грибы вместе с сине-зелеными водорослями 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* - симбиоз грибов и корней высших растений.

Грибы выращивают на сусле-агаре или жидком сусле, среде Сабуро, Чапека. Рост и накопление культуры грибов происходит в течение нескольких суток. Для выделения культуры грибов можно исследуемым материалом заражать лабораторных животных.

Простейшие имеют органы движения (жгутики, реснички, псевдоподии), питания (пищеварительные вакуоли) и выделения (сократительные вакуоли). По типу питания они могут быть гетеротрофами или аутотрофами. Размножаются бесполым и половым путем. Некоторые простейшие имеют сложный жизненный цикл, сопровождающийся сменой форм развития, полового и бесполого размножения, образуют цисты.

Многие простейшие (дизентерийная амеба, лямблии, трихомонады, лейшмании, балантидии) могут расти на питательных средах, содержащих нативные белки и аминокислоты. Для их культивирования используются также культуры клеток, куриные эмбрионы и лабораторные животные.

3.4. Физиология вирусов

Вирусы - облигатные внутриклеточные паразиты. В клетке вирус может воспроизводиться в виде многочисленных вирионов, или находиться в интегрированном состоянии с хромосомой клетки, или быть в цитоплазме в виде кольцевых нуклеиновых кислот, напоминающих плазмиды бактерий. Поэтому диапазон нарушений, которые вызывает вирус, весьма широк: от выраженной продуктивной инфекции, завершающейся гибелью клетки, до продолжительного взаимодействия вируса с клеткой, в виде латентной инфекции или злокачественной трансформации клетки.

Культивирование и индикация вирусов

Вирусы культивируют на биологических моделях: в организме лабораторных животных, в развивающихся куриных эмбрионах и культурах клеток (тканей).

Лабораторных животных (взрослых и новорожденных белых мышей, хомяков, кроликов, обезьян и др.) заражают исследуемым вирусосодержащим материалом. *Индикацию* (обнаружение) факта размножения вирусов устанавливают на основании развития типичных признаков заболевания, патоморфологических изменений органов и тканей животных или положительной *реакции гемагглютинации* (РГА). РГА основана на способности некоторых вирусов вызывать агглютинацию (склеивание) эритроцитов различных видов животных, птиц и человека за счет имеющегося на поверхности вириона особого белка гемагглютинина. Использование животных для культивирования вирусов в диагностических целях в настоящее время весьма ограничено.

Развивающиеся 5-12-дневные *куриные эмбрионы* заражают путем введения исследуемого материала в различные полости и ткани зародыша (рис. 3.2). Индикацию вирусов осуществляют на основании специфических поражений оболочек и тела эмбриона (оспины, кровоизлияния), а также в РГА. Методику культивирования вирусов в развивающихся эмбрионах птиц широко используют при промышленном выращивании вирусов.

Наиболее часто для культивирования вирусов применяют *культуру клеток (тканей)*. Клетки, полученные из различных органов и тканей человека, животных, птиц и других биологических объектов, способны размножаться вне организма на искусственных питательных средах в специальной лабораторной посуде («матрасы», флаконы, пробирки) при добавлении в среду факторов роста.

Большое распространение получили культуры клеток из эмбриональных и опухолевых тканей, обладающих более активной по сравнению с нормальными клетками взрослого организма способностью к росту и размножению.

В зависимости от техники приготовления различают следующие культуры клеток:

однослойные - клетки способны прикрепляться и размножаться на поверхности химически нейтрального стекла лабораторной посуды в виде монослоя (рис. 3.3, а);

суспензионные - клетки размножаются во всем объеме питательной среды при постоянном ее перемешивании;

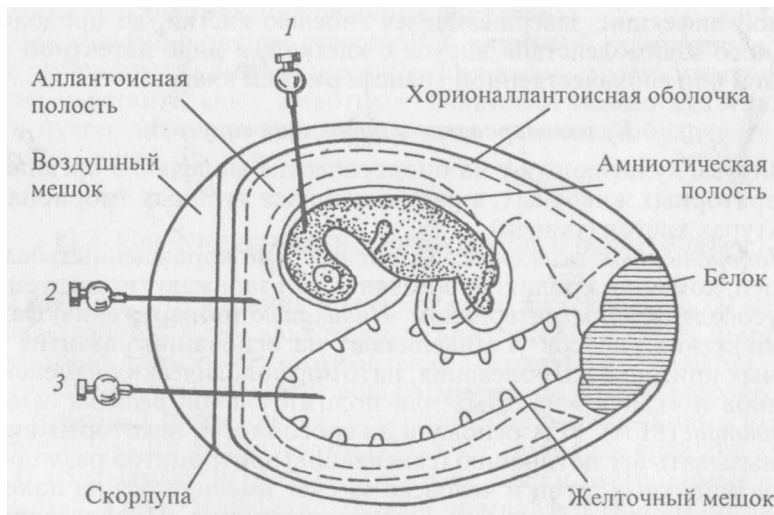
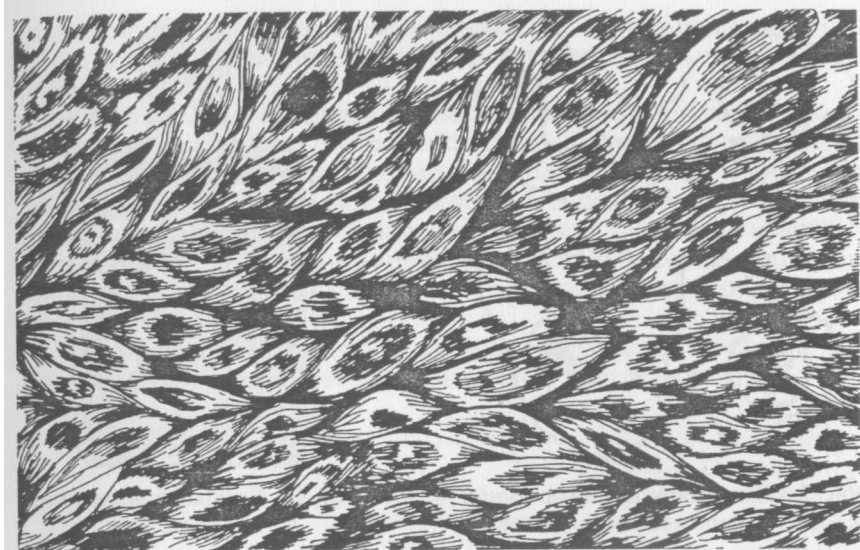
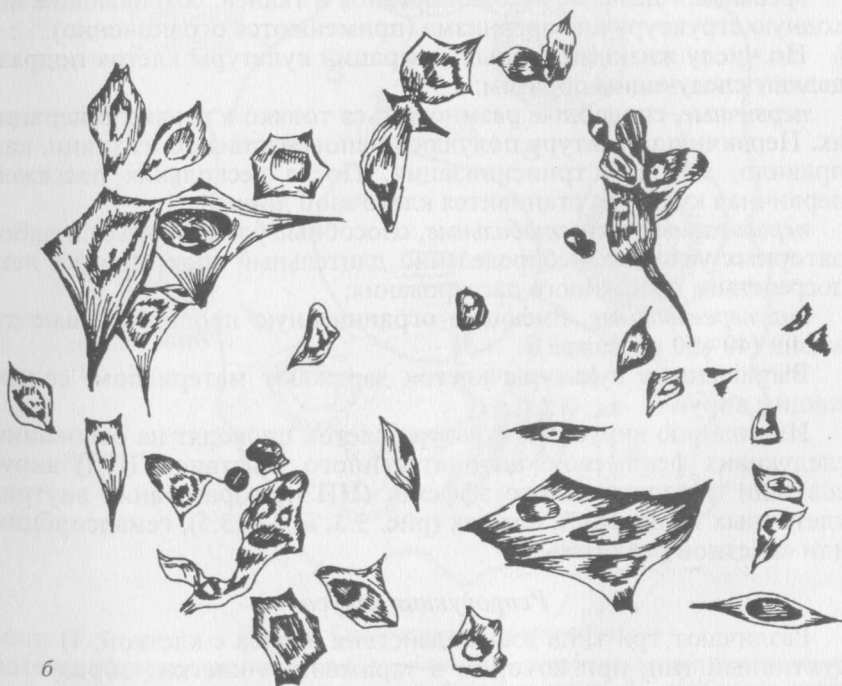


Рис. 3.2. Строение куриного эмбриона и способы его заражения:

1 - в амнион; 2 - в аллантоисную полость; 3 - в желточный мешок



a



б

Рис. 3.3. Однослойная культура клеток:
a - незаряженная; *б* - зараженная (ЦПЭ)

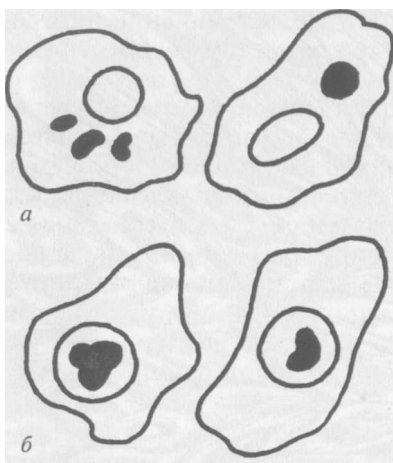


Рис. 3.4. Типы вирусных включений:
а - цитоплазматические; б - ядерные

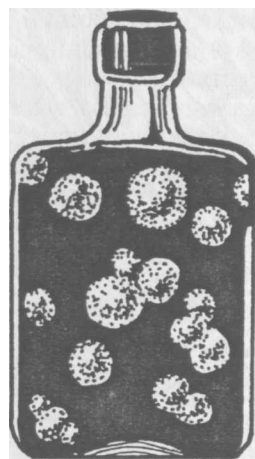


Рис. 3.5. Бляшкообразование
в культуре клеток

органные - цельные кусочки органов и тканей, сохраняющие исходную структуру вне организма (применяются ограниченно).

По числу жизнеспособных генераций культуры клеток подразделяют следующим образом:

первичные, способные размножаться только в первых генерациях. Первичную культуру получают непосредственно из ткани, как правило, методом трипсинизации. После нескольких пассажей первичная культура становится клеточной линией;

перевиваемые, или **стабильные**, способные размножаться в лабораторных условиях неопределенно длительный срок (десятки лет) посредством постоянного пассирования;

полуперевиваемые, имеющие ограниченную продолжительность жизни (40-50 пассажей).

Выращенные культуры клеток заражают материалом, содержащим вирус.

Индикацию вирусов в культуре клеток проводят на основании следующих феноменов: цитопатогенного действия (ЦПД) вирусов, или цитопатического эффекта (ЦПЭ), образования внутриклеточных включений, бляшек (рис. 3.3, б, 3.4, 3.5), гемадсорбции или «цветной реакции».

Репродукция вирусов

Различают три типа взаимодействия вируса с клеткой: 1) продуктивный тип, при котором в зараженных клетках образуется новое поколение вирионов; 2) abortивный тип, характеризующийся прерыванием инфекционного процесса в клетке, поэтому новые вирионы не образуются; 3) интегративный тип, или виро-

гена, заключающийся в интеграции, т.е. встраивании вирусной ДНК в виде провируса в хромосому клетки и их совместном существовании.

Продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой осуществляется в результате его размножения, т.е. репродукции вируса (рис. 3.6). Репродукция проходит несколько стадий: 1) адсорбция вирионов на клетке; 2) проникновение вирусов в клетку; 3) «раздевание» и высвобождение вирусного генома (депротеинизация вирусов); 4) биосинтез компонентов вируса; 5) формирование вирусов - «сборка»; 6) выход вирионов из клетки. У различных вирусов эти стадии отличаются.

Полный цикл репродукции вирусов завершается через 5-6 часов (вирус гриппа) или через несколько суток (вирус кори).

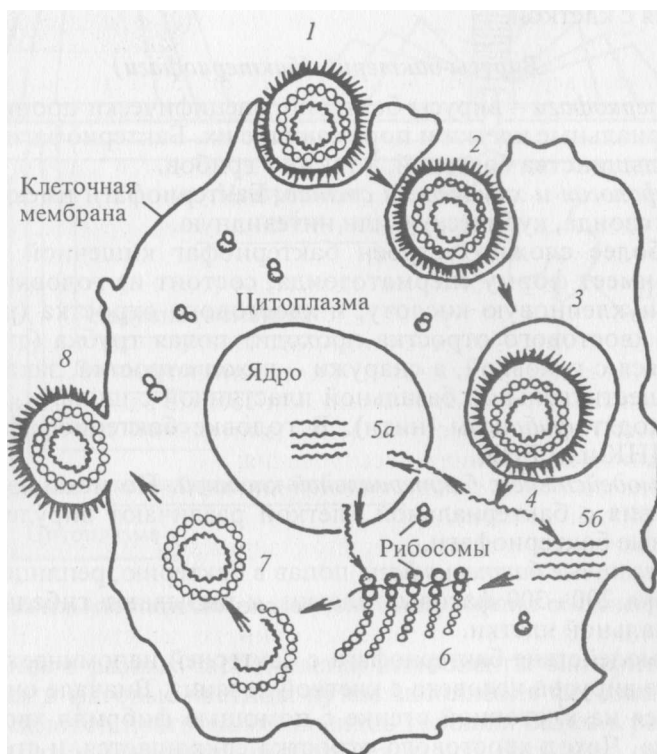


Рис. 3.6. Стадии репродукции вирусов:

1 - адсорбция вириона на клетке; 2 - проникновение вириона в клетку путем виропексиса; 3 - вирус внутри вакуоли клетки; 4 - «раздевание» вируса; 5 - репликация вирусной нуклеиновой кислоты в ядре (а) или цитоплазме (б) клетки; 6 - синтез вирусных белков на рибосомах клетки; 7 - формирование вириона; 8 - выход вириона из клетки путем почкования

Интегративный тип взаимодействия - взаимное сосуществование вируса и клетки (*виrogenия*). Виrogenия характеризуется интеграцией (встраиванием) нуклеиновой кислоты вируса в геном клетки, а также репликацией и функционированием вирусного генома как составной части генома клетки.

Интегративный тип взаимодействия характерен для умеренных бактериофагов, онкогенных вирусов и некоторых инфекционных вирусов (гепатита В, аденовирусов, ВИЧ и др.). Встроенная в состав хромосомы клетки ДНК вируса называется *провирусом*. Провирус реплицируется в составе хромосомы и переходит в геном дочерних клеток, т.е. состояние виrogenии наследуется. Однако под влиянием некоторых физических или химических факторов провирус может выщепляться из хромосомы клетки и переходить в автономное состояние с развитием продуктивного типа взаимодействия с клеткой.

Вирусы бактерий (бактериофаги)

Бактериофаги - вирусы бактерий, специфически проникающие в бактериальные клетки и поражающие их. Бактериофаги выявлены у большинства бактерий, а также у грибов.

Морфология и химический состав. Бактериофаги имеют форму сперматозоида, кубическую или нитевидную.

Наиболее сложно устроен бактериофаг кишечной палочки Т4. Он имеет форму сперматозоида, состоит из головки, содержащей нуклеиновую кислоту, и хвостового отростка (рис. 3.7). Внутри хвостового отростка проходит полая трубка (стержень), сообщающаяся с головкой, а снаружи - чехол отростка, заканчивающийся шестиугольной базальной пластинкой с шипами, от которых отходят *фибриллы* (нити). В головке бактериофага содержится ДНК или РНК.

Взаимодействие с бактериальной клеткой. По механизму взаимодействия с бактериальной клеткой различают вирулентные и умеренные бактериофаги.

Вирулентные бактериофаги, попав в бактерию, реплицируются, формируя 200-300 фаговых частиц, и вызывают гибель (лизис) бактериальной клетки.

Взаимодействие бактериофага с бактерией напоминает взаимодействие вирусов человека с клеткой хозяина. Вначале они адсорбируются на клеточной стенке с помощью фибрилл хвостового отростка. Чехол хвостового отростка сокращается, и стержень с помощью ферментов (лизоцима) как бы просверливает оболочку клетки. При этом нуклеиновая кислота из головки через канал трубки инъецируется в клетку, а капсид бактериофага остается снаружи бактерии. Инъецированная внутрь клетки нуклеиновая кислота подавляет биосинтез компонентов клетки, заставляя ее синтезировать нуклеиновую кислоту и белки бактериофага. Обра-

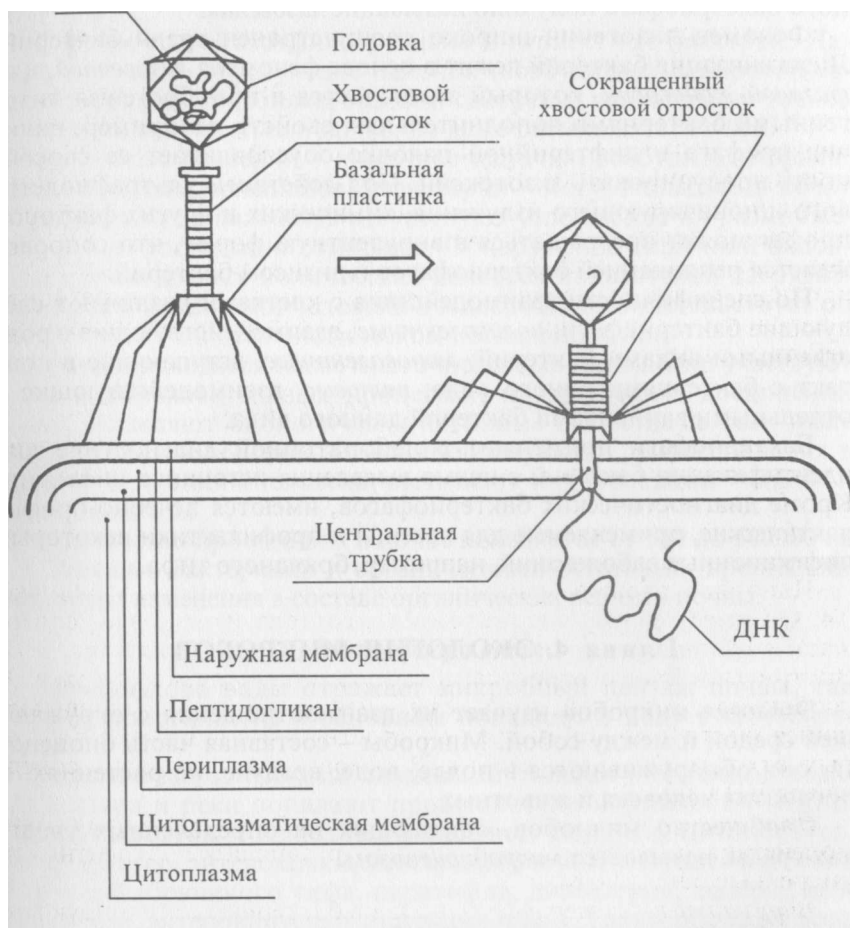


Рис. 3.7. Начальная стадия взаимодействия бактериофага с оболочкой бактерии

зовавшиеся в разных частях клетки компоненты бактериофага собираются в фаговые частицы путем заполнения фаговой нуклеиновой кислотой пустотелых капсидов головки. Затем в результате лизиса клетки бактериофаги выходят из нее. Весь цикл от адсорбции бактериофага на мембране клетки до его выхода из нее занимает 20-40 мин.

Умеренные бактериофаги после проникновения в бактерию не разрушают ее, так как ДНК фага встраивается в хромосому бактерий и передается по наследству. Это интегративный тип взаимодействия бактериофага с бактериальной клеткой. Встроенная

в хромосому бактерии ДНК бактериофага называется *профагом*, а бактерия - *лизогенной*. Такое сосуществование бактерии и умеренного бактериофага получило название *лизогения*.

Феномен лизогении широко распространен среди бактерий. Лизогенизация бактерий лежит в основе феномена *лизогенной*, или *фаговой*, *конверсии*, который заключается в приобретении лизогенными бактериями дополнительных свойств. Например, наличие профага в дифтерийной палочке обуславливает ее способность продуцировать экзотоксин. Под действием ультрафиолетового и ионизирующего излучения, химических и других факторов профаг может превращаться в вирулентную форму, что сопровождается репликацией бактериофагов и лизисом бактерий.

По специфичности взаимодействия с клетками различают следующие бактериофаги: *поливалентные*, взаимодействующие с родственными видами бактерий; *моновалентные*, вступающие в контакт с бактериями одного вида; *типовые*, взаимодействующие с отдельными вариантами бактерий данного вида.

Бактериофаги применяют в лабораторной диагностике для идентификации бактерий с целью выявления источника инфекции. Кроме диагностических бактериофагов, имеются лечебно-профилактические, применяемые для лечения и профилактики некоторых инфекционных заболеваний, например, брюшного тифа.

Глава 4. ЭКОЛОГИЯ МИКРОБОВ

Экология микробов изучает их взаимоотношения с окружающей средой и между собой. Микробы - составная часть биоценоза, они обнаруживаются в почве, воде, воздухе, на растениях, в организме человека и животных.

Сообщество микробов, обитающих на определенных участках среды, называется *микробиоценозом*.

4.1. Распространение микробов в окружающей среде

Многочисленные микробы окружающей среды участвуют в процессах круговорота веществ в природе, уничтожают остатки погибших животных и растений, повышают плодородие почвы, поддерживают устойчивое равновесие в биосфере. В качестве нормальной микрофлоры они выполняют ряд функций, полезных для организма человека.

Микрофлора почвы

Микробы участвуют в процессах почвообразования и самоочищения почвы, кругооборота в природе азота, углерода и дру-

гих элементов. В почве обитают бактерии, грибы, лишайники и простейшие. Численность бактерий в почве достигает 10 млрд. клеток в 1 г.

В почве живут азотфиксирующие и гнилостные бактерии. Патогенные спорообразующие палочки (возбудители сибирской язвы, ботулизма, столбняка, газовой гангрены) способны не только длительно сохраняться в почве, но даже размножаться в ней.

Кишечные бактерии - кишечная палочка, возбудители брюшного тифа, сальмонеллез, дизентерии - могут попадать в почву с фекалиями, однако здесь отсутствуют условия для их размножения, и они постепенно отмирают. Обнаружение кишечной палочки в значительных количествах является показателем загрязнения почвы фекалиями человека и животных и свидетельствует об ее санитарно-эпидемиологическом неблагополучии.

В почве находятся также многочисленные грибы. Они участвуют в почвообразовательных процессах, превращениях соединений азота, выделяют биологически активные вещества, в том числе антибиотики и токсины. Токсинообразующие грибы, попадая в продукты питания человека, вызывают интоксикации - микро- и афлатоксикозы.

Количество простейших в почве колеблется от 500 до 500000 на 1 г. Питаясь бактериями и органическими остатками, простейшие вызывают изменения в составе органических веществ почвы.

Микрофлора воды

Микрофлора воды отражает микробный пейзаж почвы, так как микроорганизмы в основном попадают в воду с ее частичками.

Вместе с загрязненными ливневыми, тальными 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 и др.). Таким образом, вода является фактором передачи возбудителей многих инфекционных заболеваний. Некоторые возбудители могут даже размножаться в воде (холерный вибрион, легионеллы).

Микрофлора воздуха

С микрофлорой почвы и воды взаимосвязана микрофлора воздуха. В него попадают микроорганизмы из дыхательных путей и с каплями слюны человека и животных. Здесь обнаруживаются кокко- и палочковидные бактерии, актиномицеты, грибы и вирусы. Солнечные лучи и другие факторы способствуют гибели микрофлоры воздуха. Большое количество микроорганизмов присутствует в воздухе крупных городов, их меньше - в сельской местно-

сти и совсем мало - в воздухе над лесами, горами и морями. Много микробов содержится в воздухе закрытых помещений, микробная обсемененность которых зависит от условий их уборки, уровня освещенности, количества людей в помещении, частоты проветривания и др.

Санитарно-гигиеническое состояние воздуха (особенно в больничных и детских учреждениях) отражается в количестве микроорганизмов в 1 м³ воздуха (так называемое микробное число, или обсемененность воздуха). Косвенно о выделении патогенных микроорганизмов при разговоре, кашле, чиханье больных и носителей можно судить по наличию санитарно-показательных бактерий - золотистого стафилококка и стрептококков, являющихся представителями микрофлоры верхних дыхательных путей и имеющих общий путь выделения с патогенными микробами, передающимися воздушно-капельным путем.

Микрофлора продуктов питания

Пищевые продукты могут быть обсеменены различными микробами. Мясные блюда, молоко и молочные продукты, яйца, рыба и рыбные продукты, овощи и фрукты, злаковые культуры, загрязненные микробами, могут вызвать самые разнообразные пищевые токсикоинфекции и интоксикации.

4.2. Микрофлора организма человека

Организм человека заселен (колонизирован) примерно 500 видами микроорганизмов, составляющими его нормальную микрофлору (*микробиоценоз*). Они находятся в состоянии равновесия (*эубиоз*) друг с другом и организмом человека. Различают нормальную микрофлору различных *биотопов* - кожи, слизистых оболочек рта, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта и мочеполовой системы.

Формирование микрофлоры новорожденных начинается с попадания микроорганизмов в процессе родов на кожу и слизистые оболочки. В дальнейшем ее качественный состав определяется санитарным состоянием среды обитания, типом вскармливания. Нормальная микрофлора становится устойчивой к первому-третьему месяцу жизни и сходной с микрофлорой взрослого. Количество микроорганизмов у взрослого человека составляет около 10¹⁴, причем значительно преобладают облигатные анаэробы.

Микроорганизмы, составляющие нормальную *микрофлору кожи*, образуют биологическую пленку, устойчивую к различным воздействиям. В норме на 1 см² кожи приходится около 80000 микроорганизмов. При ее загрязнении и несоблюдении правил гигие-

ны происходит их усиленный рост и размножение, что определяет запах тела.

В *верхние дыхательные пути* попадают пылевые частицы, «нагруженные» микроорганизмами, большая часть которых задерживается в ротовой полости и глотке. Здесь обитают бактериоиды, коринеформные бактерии, гемофильные палочки, пептококки, лактобактерии, стафилококки, стрептококки, непатогенные нейссерии.

Микрофлора *пищеварительного тракта* является наиболее представительной по качественному и количественному составу. Микроорганизмы свободно обитают в полости пищеварительного тракта, а также колонизируют слизистые оболочки в виде биологической пленки.

Микрофлора кишечника оказывает значительное влияние на формирование и поддержание иммунитета. В кишечнике содержится около 1,5 кг микроорганизмов - бифидобактерии, лактобактерии, эубактерии, бактериоиды, пептострептококки, кишечная палочка, энтерококки и др. Антигены микробов стимулируют иммунную систему.

Нормальная микрофлора *влагалища* включает бактериоиды, лактобактерии, пептострептококки, бифидобактерии.

Микрофлора организма человека играет важную роль в жизнедеятельности человека. Она является антагонистом гнилостной микрофлоры, продуцируя молочную и уксусную кислоты, антибиотики. Однако при снижении сопротивляемости организма отдельные представители нормальной микрофлоры могут стать причиной эндогенной инфекции.

Состояние *зубиоза* - динамического равновесия микрофлоры и организма человека может нарушаться под влиянием различных факторов, в результате развивается дисбактериоз (дисбиоз), т. е. количественные и качественные изменения микробов, входящих в состав нормальной микрофлоры.

4.3. Влияние факторов окружающей среды на микробы

Физические, химические и биологические факторы окружающей среды оказывают на микроорганизмы бактерицидное, бактериостатическое и мутагенное воздействие. Представители различных групп микробов развиваются при определенных диапазонах температур. Растущие при низкой температуре (от -10 до 40 °С) называют *психрофилами*, при средней (от 10 до 47 °С) - *мезофилами*, при высокой (от 40 до 90 °С) - *термофилами*.

Хорошо выдерживают микроорганизмы действие низкой температуры. Поэтому их можно долго хранить в замороженном состоянии, в том числе при температуре жидкого азота (-173°С).

Действие излучения

Неионизирующее излучение (ультрафиолетовые и инфракрасные лучи), а также ионизирующее излучение (гамма-излучение радиоактивных веществ) губительно действуют на микробы уже через короткий промежуток времени. Ионизирующее излучение применяют для стерилизации одноразовой пластиковой микробиологической посуды, питательных сред, перевязочных материалов, лекарственных препаратов, а ультрафиолетовые лучи - для обеззараживания воздуха и различных предметов в больницах, родильных домах, микробиологических лабораториях. С этой целью используют бактерицидные лампы ультрафиолетового излучения с длиной волны 200-450 нм.

Действие химических веществ

Химические вещества могут оказывать различное действие на микробы: служить источниками питания, стимулировать или подавлять рост, вызывать гибель. Антимикробные химические вещества подавляют рост и вызывают гибель микробов. Их используют в качестве антисептических и дезинфицирующих средств, так как они обладают бактерицидным, вирулицидным, фунгицидным действием.

Химические вещества, используемые для дезинфекции, относятся к различным группам, среди которых наиболее широко представлены хлор-, йод- и бромсодержащие соединения и окислители (см. разд. 4.4).

Действие биологических факторов

Микробы могут находиться друг с другом в симбиотическом и антагонистическом взаимоотношениях. Совместное существование двух различных организмов, приносящих пользу друг другу, называется *симбиозом*.

Антагонистические взаимоотношения, или антагонистический симбиоз, заключается в неблагоприятном воздействии одного вида микроорганизма на другой, что приводит к повреждению и даже к гибели последнего. Микробы-антагонисты широко распространены в окружающей среде. Хорошо известна антагонистическая активность представителей нормальной микрофлоры толстой кишки человека - бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки и других, являющихся антагонистами гнилостной микрофлоры.

Форма антагонизма, когда микроорганизм использует другой организм как среду обитания и источник питания, называется *паразитизмом*.

4.4. Уничтожение микробов в окружающей среде

Для уничтожения микроорганизмов на различных предметах, используемых в медицине и быту, применяют два способа: стерилизацию и дезинфекцию.

Стерилизация предполагает полную инактивацию микробов на предметах, подвергающихся обработке. Существуют три основных метода стерилизации: тепловая, лучевая, химическая.

Тепловая стерилизация основана на чувствительности микробов к высокой температуре. При $+60^{\circ}\text{C}$ и наличии воды происходит денатурация белков, в том числе ферментов, вследствие чего вегетативные формы микробов погибают. Споры, содержащие небольшое количество воды в связанном состоянии и обладающие плотными оболочками, инактивируются при $160-170^{\circ}\text{C}$. Для тепловой стерилизации применяют в основном сухой жар и пар под давлением.

Стерилизацию *сухим жаром* производят в сухожаровых шкафах, или печах Пастера. Обеззараживание материала в нем происходит при $160-170^{\circ}\text{C}$ в течение 60-120 мин. Недостатком этого метода является то, что столь высокую температуру выдерживают только некоторые стерилизуемые предметы, например, лабораторное стекло.

Наиболее универсальным методом стерилизации является обработка *паром под давлением* в автоклавах, в которых стерилизуют перевязочный материал, белье, многие инструменты, питательные среды, растворы, инфекционный материал.

Тепловая стерилизация - наиболее надежный, экологически безопасный, дешевый и хорошо контролируемый метод, однако его невозможно применять в тех случаях, когда предметы и вещества повреждаются от действия высокой температуры.

Газовая стерилизация предполагает использование в основном двух токсичных газов: окиси этилена и формальдегида. Стерилизация газами осуществляется в присутствии пара при $40-80^{\circ}\text{C}$ в специальных камерах.

Лучевая стерилизация является альтернативой газовой стерилизации и осуществляется с помощью гамма-излучения, либо ускоренных электронов. Она позволяет обрабатывать объекты, не выдерживающие высокой температуры в больших количествах в промышленных условиях (например, одноразовые шприцы, системы для переливания крови).

Еще одним способом стерилизации является *фильтрация* с помощью различных фильтров (керамических, асбестовых, стеклянных) и особенно мембранных, которое позволяет освободить жидкости (сыворотку крови, лекарства, биопрепараты) от бактерий, грибов, простейших и даже вирусов.

Контроль объектов, подвергшихся стерилизации, как правило, не производится, его заменяют контролем работы стерили-

заторов с помощью физических, химических и биологических способов.

Физические методы предусматривают контроль работы приборов, характеризующих температуру, время, давление, позволяющих строго соблюдать установленный режим стерилизации, который обеспечивает гибель микробов.

Химический контроль осуществляется косвенно по изменению окраски химических индикаторов (индикаторных бумажек, порошков, жидкостей - бензойной кислоты, мочевины, запаянных в ампулы), которые помещаются на поверхности и в глубине стерилизуемого объекта.

Биологический контроль проводится путем помещения внутрь стерилизуемых предметов биотестов, приготовленных из термостойчивых спорообразующих бактерий.

Для проведения микробиологического контроля объектов, подвергшихся стерилизации, производят посевы кусочков материала, смывов с предметов на питательные среды, позволяющие обнаружить аэробные и анаэробные бактерии и грибы (сахарный бульон, тиогликолевая среда, среда Сабуро). Отсутствие роста после 14 дней инкубации в термостате свидетельствует о стерильности предмета.

Дезинфекция - уничтожение вегетативных форм микроорганизмов на объектах внешней среды. Дезинфицируют предметы, которые невозможно подвергнуть стерилизации, например, операционный стол, стены операционной, руки хирурга или оптоволоконную аппаратуру. Для дезинфекции и стерилизации используют одни и те же методы, которые различаются качественно и количественно. Выбор метода зависит от дезинфицируемого материала.

Тепловая дезинфекция включает воздействие горячей водой и насыщенным паром: при 80°C - 10 мин; при 85°C - 3 мин; при 90°C - 1 мин. При этом режиме погибают все вегетативные формы бактерий и большинство вирусов. При добавлении в воду 2% раствора гидрокарбоната натрия (NaHCO_3) погибают и споры бактерий. Медицинский инструментарий и другие предметы часто подвергаются предстерилизационной дезинфекции. Используют также и детергенты, которые растворяют белки и жиры на поверхности предмета, улучшая качество дезинфекции.

Разновидностью тепловой дезинфекции является **пастеризация**, предложенная французским ученым Л. Пастером (1822-1895) и применяемая для обработки в основном молока, а также соков, вина и пива. При используемом режиме 60-70°C в течение 20-30 мин погибает большинство вегетативных форм бактерий.

Химическую дезинфекцию проводят с помощью различных дезинфицирующих веществ.

Наиболее распространенными дезинфицирующими средствами являются хлорсодержащие, фенольные, четвертичные аммониевые

и перекисные соединения. К неорганическим хлорсодержащим соединениям относят хлорную известь, белильную известь, гипохлорид кальция, гипохлорид натрия; к органическим хлорсодержащим соединениям - хлорамин Б, дезам, дихлор-1, сульфохлорантин, хлорцин, хлордезин; к фенольным соединениям - лизол и хлор-β-нафтол, гексахлорофен. Перспективную группу дезинфицирующих соединений составляют поверхностно-активные вещества, относящиеся к четвертичным аммониевым соединениям и амфолитам и обладающие бактерицидными, моющими свойствами и низкой токсичностью (ниртан, амфолан и др.). К перекисным соединениям принадлежат пергидроль (30%-й водный раствор перекиси водорода) и дезоксон-1. Для дезинфекции применяются также кислоты, альдегиды (формальдегид, глютаральдегид и др.).

Активность каждого из дезинфектантов неодинакова для различных микроорганизмов и зависит от температуры, pH и других условий.

Примером химической дезинфекции является хлорирование воды.

Для дезинфекции помещений, а также оборудования и аппаратуры используют газовую смесь из оксида этилена с метилбромидом. Дезинфекцию проводят в герметичных условиях.

Ультрафиолетовое облучение производят с помощью специальных бактерицидных ламп (настенных, потолочных, передвижных) для обеззараживания воздуха, различных поверхностей в операционных, перевязочных, микробиологических лабораториях, на предприятиях пищевой промышленности.

Асептика и антисептика. Для профилактики внутрибольничных и особенно хирургических инфекций применяют асептику и антисептику.

Основоположителем *асептики* является английский хирург Д. Листер (1827-1912), который ввел ее в хирургическую практику как комплекс мер, направленных на предупреждение попадания возбудителя инфекции в рану и органы больного при операциях, лечебных и диагностических процедурах. Эти мероприятия включают стерилизацию и сохранение стерильности инструментов, перевязочного материала, операционного белья, перчаток и всего, что приходит в соприкосновение с раной: дезинфекцию рук хирурга, операционного поля, аппаратуры, операционной и других помещений, применение специальной одежды, масок. Методы асептики также применяют на микробиологических и фармацевтических производствах, предприятиях пищевой промышленности.

Антисептика - совокупность мер, направленных на уничтожение микробов в ране, патологическом очаге или организме в целом, на предупреждение или ликвидацию воспалительного процесса. Ее принципы введены в медицину в 1846 г. венгерским акушером И. Земмельвейсом (1818-1865).

Противомикробные вещества, называемые *антисептиками*, резко снижают численность микробов в ране, на поверхности организма. По химическому составу различают следующие антисептики:

- галоиды - препараты йода (спиртовой раствор йода, раствор Люголя, йодоформ, иодиол, иодопирин), хлора (хлорамины, хлориты);
- перекись водорода, калия перманганат, обладающие, как и галоиды, окислительными свойствами;
- кислоты и их соли (борная, салициловая, тетраборат натрия), щелочи (аммиак и его соли, бура), спирты (70-80%-й этанол), альдегиды (формальдегид, гексаметиленetetрамин, 3-пропиолактон);
- детергенты (декамин, мирамистин, хлоргексидин, этоний и др.);
- производные 8-оксихинолина (хинозол, интестопан, нитроксолин), 4-хинолона (оксолиновая кислота), хиноксолина (хиноксидин, диоксидин);
- производные нитрофурана (фурацилин, фурагин, фуразолидон);
- фенол и его производные (фенол, трикрезол, фенолрезорцин, фенолсалицилат), дегти (деготь березовый, ихтиол и др.);
- красители (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат);
- соединения тяжелых металлов (дихлорид и оксицианид ртути, нитрат серебра, колларгол, протаргол, сульфат цинка).

4.5. Санитарная микробиология

Санитарная микробиология изучает микробы, содержащиеся в окружающей среде и способные оказывать неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Она разрабатывает микробиологические показатели гигиенического нормирования, методы контроля эффективности обеззараживания объектов окружающей среды, а также выявляет в них патогенные, условно-патогенные и санитарно-показательные микробы.

Обнаружение *патогенных микробов* в окружающей среде, продуктах питания и воде позволяет дать оценку эпидемиологической ситуации и принять соответствующие меры по борьбе и профилактике инфекционных заболеваний. Поиск одновременно всех возбудителей инфекционных заболеваний (индикация и идентификация) технически и методически невозможен и оправдан лишь при подозрении на наличие определенного возбудителя. Однако и в этом случае возникают трудности из-за неравномерного распределения определяемого микроба в исследуемом объекте, небольшой его численности и т.д.

Несколько легче определять *условно-патогенные микробы*, которые, попав в продукты питания, быстро размножаются с накоплением большого количества токсинов и вызывают пищевые отравления микробной этиологии (пищевые токсикоинфекции и интоксикации). Такими бактериями обычно являются представители нормальной микрофлоры человека и животных. К ним относят кишечную палочку, золотистый стафилококк, *Clostridium perfringens*, протей и др. Поэтому косвенным показателем микробной загрязненности исследуемых объектов и материалов служит наличие в них так называемых санитарно-показательных микробов.

Наличие *санитарно-показательных микробов* свидетельствует о возможном присутствии в объектах окружающей среды патогенных микробов и указывает на загрязнение объекта выделениями человека и животных, содержащими микробы. Например, возбудители кишечных инфекций имеют общий путь выделения (с фекалиями) с такими санитарно-показательными бактериями, как бактерии группы кишечной палочки - БГКП (в эту группу, кроме кишечной палочки, входят сходные по свойствам бактерии родов *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*), энтерококки, клостридии. Возбудители воздушно-капельных инфекций имеют общий путь выделения с бактериями, постоянно обитающими на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и выделяющимися в окружающую среду при кашле, чиханье, разговоре. В связи с этим в качестве санитарно-показательных бактерий для воздуха закрытых помещений предложены гемолитические стрептококки и золотистые стафилококки.

Определение загрязненности почвы, воды, воздуха, продуктов питания и других объектов выделениями человека или животных проводят путем *количественного учета* санитарно-показательных микробов. В воздухе определяют количество золотистого стафилококка и стрептококков, в воде - кишечной палочки, БГКП, энтерококка; в почве - кишечной палочки, БГКП, *Clostridium perfringens*; в продуктах питания - кишечной палочки, БГКП, энтерококка, золотистого стафилококка, протей. На основании количества санитарно-показательных микробов вычисляют коли-титр, перфрингенс-титр, титр энтерококка и т. д.

Коли-титр воды - это ее наименьшее количество, в котором определяется кишечная палочка. Показателем загрязненности воды является также *коли-индекс* - число кишечных палочек в 1 л воды.

Часто вместо коли-титра определяют титр БГКП, к которым относят все граммотрицательные палочки, сбраживающие с образованием кислоты и газа лактозу или глюкозу при $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ в течение 24-48 часов и не обладающие оксидазной активностью.

Наиболее часто этот показатель применяют как индикатор фекального загрязнения воды. При бактериальном загрязнении воды свыше допустимых норм следует провести дополнительное исследование на наличие бактерий, служащих показателем свежего фекального загрязнения. К таким бактериям относят кишечную палочку, способную расщеплять лактозу до кислоты и газа при 40-44°C в присутствии ингибиторов роста (борная кислота) и не растущую на цитратной среде. О свежем фекальном загрязнении свидетельствует также выявление энтерококка. На старое фекальное загрязнение указывают отсутствие БГКП и наличие определенного количества *Clostridium perfringens*, т.е. наиболее устойчивых спорообразующих бактерий.

Кроме определения патогенных, условно-патогенных и санитарно-показательных микробов в практике санитарно-микробиологических исследований используют определение *микробного числа*, т.е. общего количества микробов в определенном объеме или определенной массе исследуемого материала (воды, почвы, продуктов питания, лекарственной формы и др.).

Санитарное состояние объектов окружающей среды регламентируется по различным физико-химическим и санитарно-микробиологическим показателям.

Загрязненность воды микробами контролируют по четырем основным показателям: 1) микробному числу воды; 2) коли-титру и коли-индексу; 3) по обнаружению патогенных бактерий кишечной группы; 4) количеству термофилов в почве.

Микробное число (количество микроорганизмов в 1 мл исследуемой воды) определяют количественным высеvom разведенной в 10, 100 и 1000 раз воды в чашки Петри с мясопептонным агаром с последующим подсчетом числа выросших колоний.

Для определения *коли-титра* используют такие показатели как наличие обычной фекальной кишечной палочки и БГКП. Данные бактерии выявляют методом бродильной пробы. Сущность метода заключается в посеве уменьшающихся объемов исследуемой воды в среды накопления (например, в глюкозопептонную среду с индикатором pH и газообразования), а также последующим культивированием и высеvom помутневших (збродивших) проб на среду Эндо. Кишечную палочку определяют по росту колоний красного цвета (лактозоположительные), состоящих из грамтрицательных палочек, которые не продуцируют оксидазу. Затем по расчетным таблицам определяют коли-титр и коли-индекс.

Коли-индекс можно определить, профильтровав исследуемую воду через мембранный фильтр и поместив последний на среду Эндо. Из осевших на фильтре кишечных палочек вырастают колонии красного цвета, состоящие из грамтрицательных палочек. При коли-индексе питьевой воды более 10 БГКП (10 бактерий

на 1 л воды) дают немедленный ответ о факте фекального загрязнения воды.

Санитарно-микробиологическую оценку почвы проводят путем определения ее фекального загрязнения по коли-титру, титру энтерококка и перфрингенс-титру. Одновременно определяют и микробное число почвы. Обычно фекальное загрязнение сопровождается увеличением в почве количества БГКП и спорообразующих анаэробов группы *Clostridium perfringens*. В результате самоочищения почвы бактерии группы кишечной палочки (БГКП) исчезают, но в течение определенного времени в ней еще находят *Clostridium perfringens*. Следовательно, присутствие в почве определенного количества *Clostridium perfringens* и отсутствие БГКП свидетельствуют о старом фекальном загрязнении.

Санитарный надзор за состоянием объектов общественного питания, пищеблоков, помещений аптек, лечебных и детских учреждений осуществляют при взятии смывов с рук персонала, посуды, поверхности столов, оборудования и других предметов окружающей среды. Смыв высевают на соответствующие питательные среды для определения общей микробной обсемененности, наличия БГКП, патогенных энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida*. Можно также заражать культуры клеток для выявления энтеровирусов (кишечных вирусов).

Продукты питания контролируют по микробиологическим показателям при их санитарно-микробиологическом исследовании в плановом порядке или по эпидпоказаниям. В плановом порядке проводят исследования на: 1) общее микробное обсеменение (количество мезофильных микробов в 1 г продукта); 2) обнаружение санитарно-показательных бактерий (например, БГКП и энтерококков), а также иногда по эпидпоказаниям на выявление патогенных микробов - возбудителей пищевых отравлений микробной этиологии.

Общее микробное обсеменение (микробное число) не определяют в молочно-кислых продуктах (твороге, сметане, кефире) и других продуктах, содержащих специфическую микрофлору (молочно-кислые стрептококки, лактобациллы и др.). В них определяют микробный пейзаж с помощью микроскопии окрашенных мазков. Наличие молочной плесени, дрожжей и отсутствие молочнокислой специфической микрофлоры указывает на неудовлетворительное состояние продуктов, их неправильное хранение. Исключение составляют кефир и кумыс, в которых при микроскопии в поле зрения выявляются 2-5 дрожжевых клеток, поскольку эти продукты - результат молочнокислого и спиртового брожения молока.

Санитарно-бактериологическое исследование консервов проводят для определения аэробных и анаэробных микробов и в отдельных случаях - ботулинических токсинов.

Глава 5. ГЕНЕТИКА МИКРОБОВ

5.1. Структура и репликация генома бактерий

Наследственную функцию бактерий выполняет ДНК, молекула которой состоит из двух полинуклеотидных цепочек (нитей). Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара дезоксирибозы и фосфатной группы (рис. 5.1, а). Азотистые основания представлены пуринами (аденин - А, гуанин - Г) и пиримидинами (тимин - Т, цитозин - Ц). Каждый нуклеотид обладает полярностью: у него имеются дезоксирибозный 3'-конец и фосфатный 5'-конец. Нуклеотиды образуют полинуклеотидную цепочку (рис. 5.1, б). Соединение между двумя цепочками обеспечивается водородными связями азотистых оснований: аденина с тимином, гуанина с цитозином (рис. 5.1, в). Размеры двунитевой ДНК определяются числом пар нуклеотидов.

Наследственная информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, которые задают последовательность аминокислотных остатков при синтезе молекул белка. Каждому белку соответствует свой ген, т. е. дискретный участок на ДНК, отличающийся числом и специфичностью последовательности нуклеотидов. Совокупность всех генов называется *геномом (генотипом)*, а внешнее проявление генома - *фенотипом*.

Бактериальная хромосома представлена одной двунитевой молекулой ДНК кольцевой формы, имеющей гаплоидный набор генов (всего до 5000 генов), которые кодируют жизненно важные для клетки функции.

Плазмиды бактерий - это двунитевые молекулы ДНК, расположенные изолированно от бактериального генома. С плазмидами связаны функции, не являющиеся основными для жизнедеятельности бактериальной клетки, но дающие бактерии преимущества при попадании в неблагоприятные условия существования. Фенотипическими признаками, сообщаемыми плазмидами бактериальной клетке, являются, например, устойчивость к антибиотикам, расщепление сложных органических веществ, выработка факторов бактериоциногенности, продукция факторов патогенности.

Особое значение в медицинской микробиологии имеют плазмиды, ответственные за устойчивость бактерий к антибиотикам (R-плазмиды), и плазмиды, обеспечивающие продукцию факторов патогенности, которые способствуют развитию инфекционного процесса в макроорганизме.

R-плазмиды (факторы резистентности) содержат гены, детерминирующие синтез ферментов, которые разрушают антибактериаль-

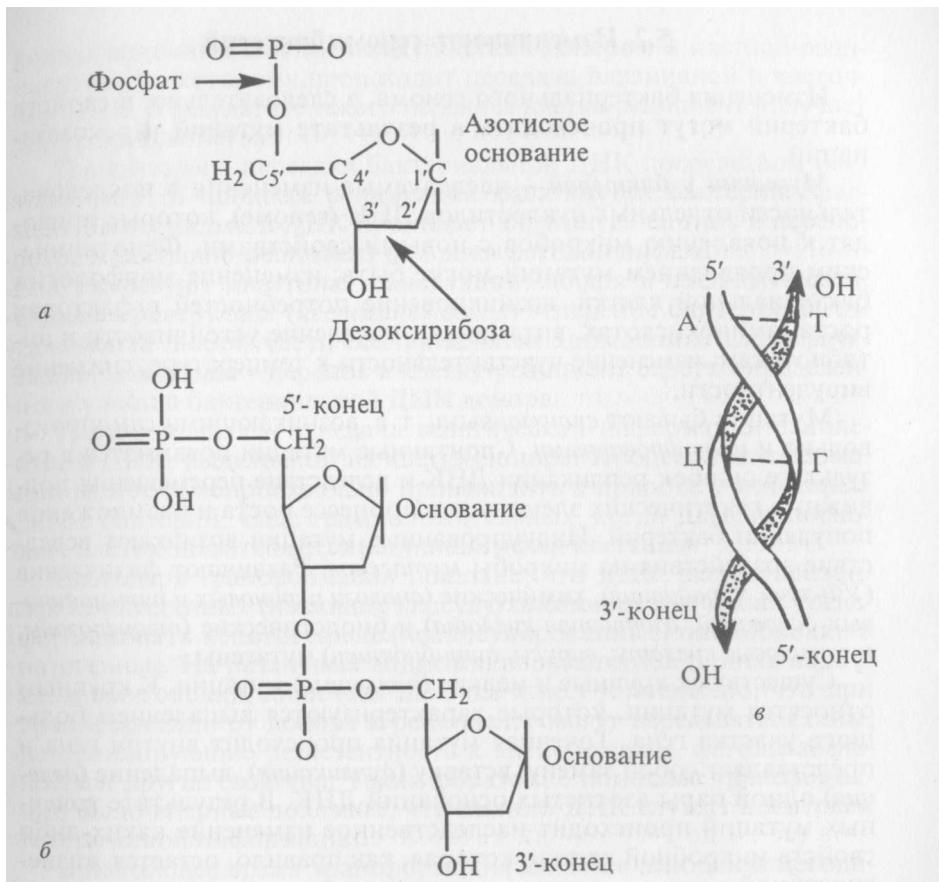


Рис. 5.1. Строение ДНК и ее элементов:

а - строение нуклеотида; *б* - соединение нуклеотидов в полинуклеотидную цепь; *в* — дву-
нитевая спираль ДНК

ные препараты (антибиотики). В результате наличия такой плазмиды бактериальная клетка становится устойчивой (резистентной) к действию целой группы лекарственных веществ.

Плазмиды, детерминирующие синтез факторов патогенности, обнаружены у многих бактерий, являющихся возбудителями инфекционных заболеваний человека. Так, например, Ent-плазида, определяющая синтез энтеротоксина, обуславливает энтеротоксигенность ряда штаммов кишечной палочки (O111, O55, O1). Развитие инфекционного процесса, вызванного возбудителями чумы, сибирской язвы, кишечного иерсиниоза, клещевого иксодового боррелиоза связано с функционированием плазмид патогенности.

5.2. Изменчивость генома бактерий

Изменения бактериального генома, а следовательно, и свойств бактерий могут происходить в результате мутаций и рекомбинаций.

Мутации у бактерий - наследуемые изменения в последовательности отдельных нуклеотидов ДНК (геноме), которые приводят к появлению микробов с новыми свойствами. Фенотипическим проявлением мутации могут быть: изменение морфологии бактериальной клетки, возникновение потребностей в факторах роста (аминокислотах, витаминах); появление устойчивости к антибиотикам; изменение чувствительности к температуре; снижение вирулентности.

Мутации бывают *спонтанными*, т.е. возникающими самопроизвольно и *индуцированными*. Спонтанные мутации появляются в результате ошибок репликации ДНК и вследствие перемещения подвижных генетических элементов в процессе роста и размножения популяции бактерий. Индуцированные мутации возникают вследствие воздействия на микробы *мутагенов*. Различают физические (*УФ-лучи, у-радиация*), химические (*аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, азотистая кислота*) и биологические (*транспозоны, нуклеиновые кислоты, вирусы, антибиотики*) мутагены.

Существуют крупные и мелкие (*точечные*) мутации. К крупным относятся мутации, которые характеризуются выпадением большого участка гена. Точечная мутация происходит внутри гена и представляет собой замену, вставку (*дупликация*), выпадение (*делеция*) одной пары азотистых оснований ДНК. В результате точечных мутаций происходит наследственное изменение каких-либо свойств микробной клетки, которая, как правило, остается жизнеспособной.

Рекомбинации у бактерий. К этой группе изменчивости относятся рекомбинации генов, которые происходят в результате *конъюгации, трансдукции и трансформации*. В процессе рекомбинаций участвуют клетки-доноры (передающие генетический материал) и клетки-реципиенты (воспринимающие его). В результате их взаимодействия возникают клетки-рекомбинанты, у которых имеются признаки обоих родителей: основной набор генов реципиента и определенная часть генов донора. Рекомбинационная изменчивость детерминируется специальными генами (*гес-генами*).

Конъюгация - передача генетического материала от клетки-донора в клетку-реципиент при непосредственном половом контакте клеток. Необходимым условием конъюгации является наличие в клетке-доноре трансмиссивной F-плазмиды (фертильности, плодовитости). Эта плаزمида способна передаваться от донора к реципиенту, она кодирует синтез половых пилей, образующих

конъюгационный мостик между клеткой-донором и клеткой-реципиентом, по которому происходит передача плазмидной и клеточной ДНК. В результате такого переноса клетка-реципиент получает донорские свойства.

Трансдукция - передача бактериальной ДНК посредством бактериофага. В процессе репликации фага внутри бактерий фрагмент бактериальной ДНК проникает в фаговую частицу и переносится в бактерию-реципиент во время фаговой инфекции.

Существуют два типа трансдукции: общая и специфическая. *Общая трансдукция (неспецифическая)* - перенос бактериофагом фрагмента любой части бактериальной хромосомы. *Специфическая трансдукция* - перенос в клетку-реципиент строго определенного участка бактериальной ДНК донора.

Трансформация - передача генетической информации с молекулой ДНК, выделенной из клетки-донора. Процесс трансформации может самопроизвольно происходить в природе у некоторых видов бактерий, чаще грамположительных, когда ДНК из погибших клеток захватывается реципиентными клетками.

Благодаря трансформации показано, что ДНК, экстрагированная из патогенных (имеющих капсулу) пневмококков, может трансформировать непатогенные (некапсулированные) пневмококки в патогенные. На различных видах микроорганизмов (сенная палочка, менингококки, кишечная палочка и др.) установлено, что при трансформации от донора к реципиенту могут передаваться гены, детерминирующие резистентность к антибиотикам, фаголизательность и другие свойства. Таким образом, с помощью трансформации было впервые доказано, что именно ДНК служит носителем генетической информации.

В настоящее время трансформация является основным методическим приемом в генной инженерии, используемым при конструировании рекомбинантных штаммов с заданным геномом.

5.3. Особенности генетики вирусов

Особенность строения вирусного генома заключается в том, что в зависимости от типа вируса наследственная информация записана либо на ДНК, либо на РНК.

Мутации у вирусов могут возникать спонтанно, в процессе репликации нуклеиновой кислоты вируса или под влиянием тех же внешних факторов, мутагенов, что и у бактерий. Фенотипически мутации вирусного генома проявляются изменениями в антигенной структуре, неспособностью вызывать продуктивную инфекцию в клетке, зависимостью репродукции от температуры.

Свойства вирусов изменяются при одновременном заражении несколькими вирусами чувствительной клетки.

5.4. Применение генетических методов в диагностике инфекционных болезней

Метод молекулярной гибридизации (ДНК-зондов) позволяет выявить степень сходства различных ДНК, поэтому он применяется при идентификации микробов для определения их таксономического положения. При этом методе используют радиоактивный зонд - одноцепочечную молекулу нуклеиновой кислоты, меченную радионуклидами, с которой сравнивают исследуемую ДНК.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет идентифицировать микроорганизм по ДНК без выделения его в виде чистой культуры (рис. 5.2). ПЦР применяют для диагностики вирусных и бактериальных инфекций.

Для осуществления этой реакции из исследуемого материала выделяют ДНК, а наличие возбудителя определяют по обнаружению в выделенной ДНК специфичного для искомого микроба гена. Для обнаружения гена его накапливают (*амплифицируют*) в специальных приборах - амплификаторах.

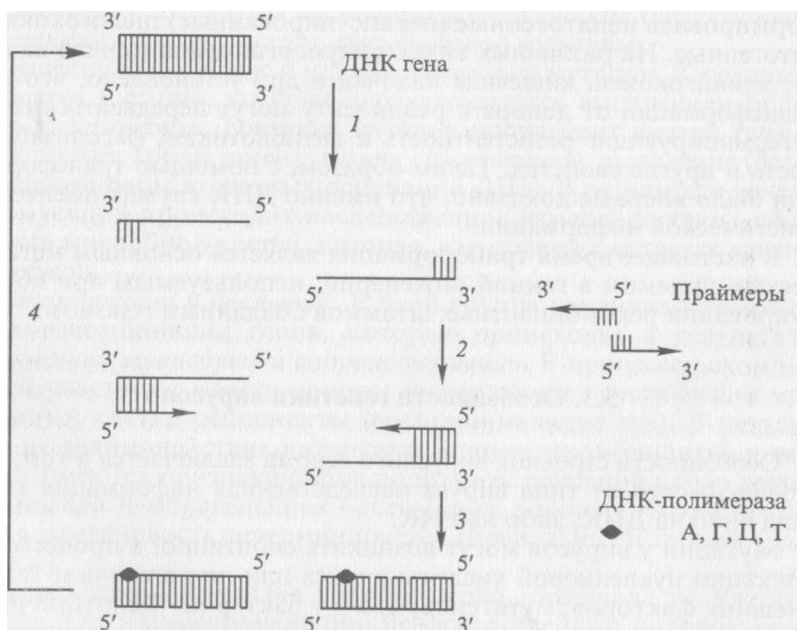


Рис. 5.2. Полимеразная цепная реакция:

1 - денатурация ДНК; 2 — связывание праймеров с комплементарными участками гена, образование репликативной вилки; 3 — добавление ДНК-полимеразы и нуклеотидов, синтез гена; 4 - повторение цикла

Глава 6. БИОТЕХНОЛОГИЯ. ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

6.1. Предмет и задачи биотехнологии

Биотехнология - область знаний об использовании биообъектов (бактерии, вирусы, грибы, растительные и животные клетки) для получения в промышленных условиях необходимых и ценных для человека продуктов или создания процессов и материалов, ранее не встречавшихся в природе. Биотехнология подразделяется на медицинскую, сельскохозяйственную, промышленную и экологическую.

Медицинская биотехнология решает следующие задачи:

- а) создание новых диагностических, лечебных и профилактических препаратов;
- б) разработка и использование в практике новых приборов, аппаратуры, а также материалов, восполняющих дефекты в работе отдельных органов и тканей человека;
- в) анализ на основе знаний о геноме человека проблем генодиагностики, генотерапии и генопрофилактики наследственных и других заболеваний путем пересадки генов;
- г) создание принципиально новых методов для проведения лабораторных и клинических анализов с помощью биосенсоров.

6.2. Объекты и процессы в биотехнологии

Основными технологическими принципами, используемыми в биотехнологии, являются: а) брожение (ферментация); б) биоконверсия (превращение одного вещества в другое); в) культивирование бактерий, вирусов, растительных и животных клеток; г) генетическая инженерия.

Любая животная, растительная и микробная клетка своего рода биофабрика, синтезирующая огромное число макромолекул, химических соединений. Она служит своеобразным хранилищем веществ, обладающих биологической активностью и представляющих ценность для медицины, ветеринарии, пищевой промышленности и других сфер народного хозяйства.

Преимущество получения этих веществ из микробной клетки по сравнению, например, с химическим синтезом или другими технологиями очевидно.

Производственная схема получения биотехнологической продукции состоит из следующих основных этапов: 1) культивирование микробов; 2) выделение, концентрирование и очистка целевого продукта (микробной массы, ферментов, антибиотиков, интерферонов, гормонов); 3) приготовление, стандартизация и контроль готового целевого продукта (препарата).

При культивировании растительных клеток получают фармацевтические вещества (мочегонные, сердечно-сосудистые препараты и др.), а животные клетки используют для накопления вирусов с целью изготовления вакцин, антигенов, гормонов и других биологически активных веществ. Культивирование животных и растительных клеток значительно сложнее и дороже, чем культивирование бактерий. Поэтому в биотехнологии интенсивно разрабатываются и уже используются рекомбинантные штаммы бактерий, способные синтезировать продукты растительной и животной природы, в том числе биологически активные вещества, свойственные человеку (гормоны, ферменты, иммуномодуляторы и др.).

6.3. Генная инженерия в биотехнологии

Генная инженерия - наука, занимающаяся созданием организмов с новыми свойствами. Материалом для работы в генной инженерии являются нуклеиновые кислоты прокариот, эукариот и вирусов. С помощью современных физико-химических и биологических методов получают рекомбинантные ДНК, которые содержат комбинацию генов различных организмов. Встраивание рекомбинантных ДНК в живую клетку (вирусы, бактерии, дрожжи, растения, животные, человек) приводит к образованию рекомбинантных штаммов, продуцентов БАВ (биологически активных веществ).

При культивировании рекомбинантного штамма в процессе роста и размножения он синтезирует продукт, кодируемый встроеным чужеродным геном.

Получены рекомбинантные штаммы бактерий, дрожжей, вирусов, способные продуцировать разнообразные БАВ: антигены, антитела, ферменты, гормоны, иммуномодуляторы. Многие из них уже внедрены в практику и применяются в медицине. Это гормоны (инсулин и гормон роста человека), антикоагулянты и тромболитики (тканевой активатор плазминогена), вакцины (против гепатита В), иммуномодуляторы (интерфероны, интерлейкины, фактор некроза опухолей, пептиды тимуса, миелопептиды), ферменты (уреаза), диагностические препараты (на ВИЧ-инфекцию, на вирусные гепатиты), моноклональные антитела, колоние-стимулирующие факторы, а также многие биологически активные пептиды.

Расшифровка генома человека открывает для генной инженерии большое будущее и позволит решить проблему генотерапии, генопрофилактики и генодиагностики инфекционных и неинфекционных болезней.

Глава 7. ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

7.1. Химиотерапия

Химиотерапия - специфическое лечение инфекционных заболеваний, в частности паразитарных, при помощи химических веществ. Важнейшее свойство этих веществ - избирательность действия на болезнетворные микробы в условиях макроорганизма.

Основоположником химиотерапии является немецкий ученый П. Эрлих (1854-1915), получивший в 1910 г. первый химиотерапевтический препарат сальварсан (соединение мышьяка, убивающее возбудителя сифилиса, но относительно безвредное для макроорганизма).

Другое выдающееся открытие в химиотерапии было сделано английским бактериологом А. Флемингом (1881-1955), который в 1928 г. получил пенициллин. В нашей стране большой вклад в учение об антибиотиках внесли З.В. Ермольева (1898-1974) и Г.Ф. Гаузе (1910-1986).

В настоящее время получены тысячи химиотерапевтических препаратов, широко используемых в медицине и ветеринарии.

7.2. Антибиотики

Наиболее эффективными препаратами для лечения заболеваний, вызываемых микробами, на современном этапе развития медицины являются антибиотики.

Антибиотики - химиотерапевтические препараты природного происхождения или их синтетические аналоги, обладающие избирательной способностью подавлять или задерживать рост микробов.

В настоящее время существует множество классификаций антибиотиков, однако ни одна из них не является общепризнанной. В основу одной из главных классификаций положена химическая структура антибиотиков (табл. 7.1).

Большая часть антибиотиков имеет природное происхождение, и их основными продуцентами являются микробы. Находясь в своей естественной среде обитания (в основном в почве), микробы продуцируют антибиотики в качестве средства борьбы за существование с себе подобными.

В зависимости от источника получения различают шесть групп антибиотиков:

- 1 – антибиотики, полученные из грибов;
- 2 - антибиотики, выделенные из актиномицетов;
- 3 - антибиотики, продуцентами которых являются собственно бактерии;

- 4 - антибиотики животного происхождения;
- 5 - антибиотики растительного происхождения;
- 6 - синтетические антибиотики.

Таблица 7.1

Классификация природных антибиотиков в зависимости от химической структуры

Класс	Название класса	Некоторые представители
I	β-Лактамы (основные группы: пенициллины, цефалоспорины)	Бензилпенициллин, оксациллин, цефотаксим
II	Макролиды и линкозамиды	Эритромицин, линкомицин
III	Аминогликозиды	Стрептомицин, гентамицин
IV	Тетрациклины	Доксициклин
V	Полипептиды	Полимиксин
VI	Полиены	Нистатин, амфотерицин <i>B</i>
VII	Рифамицины	Рифампицин
Дополнительная группа		Левомецетин, гризеофульвин

Существует три способа получения антибиотиков: 1) *биологический синтез*; 2) *химический синтез*; 3) *комбинированный способ* (представляет собой сочетание двух предыдущих). Антибиотики, полученные комбинированным способом, называются *полусинтетическими*.

По *направленности действия* антибиотики делят на пять групп в зависимости от природы микробов, на которые они воздействуют: антибактериальные, противогрибковые, антипротозойные, противовирусные и противоопухолевые. В отдельные группы выделяют противотуберкулезные, противолепрозные и противосифилитические препараты.

Различают два типа *антимикробного действия* антибиотиков: *бактерицидное (fungицидное)*, вызывающее гибель бактерий либо грибов и *бактериостатическое (fungиостатическое)*, задерживающее их рост и развитие.

По *спектру действия* антибактериальные антибиотики делятся на: *узкого* (действующие на грамположительные или грамотрицательные бактерии) и *широкого* (действующие на грамположительные и грамотрицательные бактерии) спектра действия.

При использовании антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний они могут оказывать неблагоприятное побочное влияние на макроорганизм (токсические реакции, дисбиозы, аллергическое и иммунодепрессивное действие), а также вызывать изменения самих микроорганизмов (образование L-форм, формирование антибиотикоустойчивости).

Глава 8. УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ

Термин «*инфекция*» или «*инфекционный процесс*» подразумевает совокупность биологических реакций, происходящих в макроорганизме при внедрении в него патогенных микробов независимо от того, повлечет ли это развитие явного или скрытого патологического процесса или ограничится только временным носительством или длительным персистированием возбудителя.

В основе инфекционного процесса лежит феномен *паразитизма* - формы взаимоотношений между двумя организмами разных видов, при которой паразит использует «хозяина» в качестве источника питания и как место постоянного или временного обитания, причем оба организма находятся между собой в антагонистических отношениях. Паразитизм - свойство, закрепленное за видом и передающееся по наследству.

Выделяют три категории паразитов: облигатные, факультативные и случайные.

1. *Облигатные паразиты* на всех стадиях цикла своего развития связаны только с хозяином. Они никогда не попадают в окружающую среду.

2. *Факультативные паразиты*, помимо организма хозяина, в процессе циркуляции могут использовать и внешнюю среду, но паразитическая фаза у них имеет определяющее значение.

3. *Случайные паразиты*, для которых внешняя среда (почва, вода, растения и другие органические субстраты) является нормальной средой обитания.

Возникновение, течение и исход инфекционного процесса обусловлены тремя группами факторов: а) количественными и качественными характеристиками микроба-возбудителя; б) состоянием макроорганизма, его восприимчивостью к микробу; в) факторами внешней среды (т.е. экологическими), где происходит встреча микроба с хозяином.

В отличие от инфекционного процесса *инфекционная болезнь* - индивидуальный случай, определяемый клинически или лабораторно, сопровождающийся различными степенями нарушения гомеостаза макроорганизма, т.е. это крайний случай инфекционного процесса.

8.1. Стадии инфекционного процесса и его уровни

В развитии инфекционного процесса можно выделить несколько стадий.

- Проникновение микроба в макроорганизм (заражение, инфицирование), его адаптация в месте внедрения (адгезия), т.е. взаимодействие с чувствительными клетками и их колонизация.

- Образование ферментов, токсинов и других продуктов агрессии в процессе размножения и жизнедеятельности микробов, которые оказывают как местное, так и генерализованное болезнетворное воздействие на ткани и органы, что ведет к нарушению гомеостаза организма-хозяина.

- В ряде случаев диссеминация (распространение) микробов за пределы первичного очага приводит к генерализации инфекции.

- Формирование защитной реакции макроорганизма в ответ на патогенное действие, направленной на нейтрализацию микроба и его токсинов, а также восстановление гомеостаза.

- Восстановление гомеостаза (выздоровление) и приобретение макроорганизмом иммунитета, т. е. невосприимчивости к микробу.

Формы проявления инфекционного процесса разнообразны: он может протекать на молекулярном (субклеточном), клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Инфекционный процесс не всегда проходит все присущие ему стадии и может заканчиваться уже на ранних этапах, например, abortивное течение заболевания у иммунизированных лиц или лиц, ранее перенесших данное заболевание.

8.2. Свойства микроба. Понятие о патогенности и вирулентности

Для того чтобы вызвать инфекционный процесс, возбудитель должен обладать *патогенностью* (болезнетворностью). Патогенность - видовой признак, который проявляется лишь в восприимчивом макроорганизме и характеризуется *специфичностью*, т. е. способностью вызывать определенное инфекционное заболевание.

Патогенность микробов зависит от многих факторов и подвержена большим колебаниям в различных условиях. Для обозначения степени патогенности введено понятие вирулентности.

Вирулентность - степень патогенности микроба. Это динамическое индивидуальное свойство (способность) данного штамма вызывать инфекционный процесс. По этому признаку все штаммы микроба данного вида могут быть подразделены на высоко-, умеренно-, слабо- и авирулентные. О вирулентности патогенных микробов в лабораторных условиях судят по величине летальной и инфицирующей дозы для экспериментальных животных.

Летальная доза (LD) - это наименьшее количество возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт. Различают также Dcl (*Dosis certe letalis*) — гибель 100% особей, Dlm (*Dosis letalis minima*) — гибель наиболее чувствительных особей, LD (*Letalis dosis*) - гибель соответственно 90% (LD₉₀), 70% (LD₇₀), 50% (LD₅₀) и т. д.

Инфицирующая доза (ID) - минимальное количество микробов, способное вызвать инфекционное заболевание у определенного количества (%) опытных животных. Например, ID₁₀₀ - это 100%-я заболеваемость, ID₅₀ - 50%-я и т.д. В лабораторной практике чаще пользуются показателями LD₅₀ и ID₅₀, обеспечивающими достоверность и стандартность оценки летальной и инфицирующей доз возбудителя.

Под действием физических, химических и биологических факторов возможно изменение вирулентности: ослабление или усиление. *Снижение вирулентности (аттенуация)* может происходить при длительном пассировании культур на питательных средах или через организм мало восприимчивых животных. *Полная утрата вирулентности* связана с изменением генотипа. *Повышение вирулентности* наблюдается в процессе пассирования культуры через организм высоковосприимчивых животных при лизогении, мутациях и рекомбинациях.

8.3. Факторы патогенности микробов

Для существования в макроорганизме микробы должны обладать способностью к *адгезии* и *колонизации*, *инвазивностью* и *агрессивностью*, оказывать повреждающее воздействие на ткани и органы. Материальные носители, выполняющие данные функции, называются *факторами патогенности*. Пусковым моментом инфекционного процесса являются *адгезия* и *колонизация*. Этот процесс высокоспецифичен, поскольку происходит в результате комплементарного взаимодействия макромолекул, расположенных на поверхности микроба, с рецепторами эукариотической клетки хозяина. Структуры микроба, ответственные за прилипание, т. е. связывание с клетками хозяина, называются *адгезинами*. Колонизация зависит от дозы микробов и количества рецепторов для них на поверхности клеток макроорганизма. При отсутствии адгезинов или комплементарных рецепторов инфекционный процесс не развивается.

Под *инвазивностью* понимают способность микробов проникать через кожные покровы и слизистые оболочки во внутреннюю среду организма хозяина и распространяться по его тканям и органам, а под *агрессивностью* - способность противостоять защитным факторам организма и размножаться в нем. Для преодоления защитных барьеров важное значение имеет продукция *ферментов агрессии* и *инвазии*, к которым относятся:

- *гиалуронидаза*, разрушающая гиалуроновую кислоту - основное межклеточное вещество соединительной ткани, что способствует проникновению микробов в глубь тканей организма;
- *нейраминидаза* (сиалидаза), расщепляющая нейраминную (сиаловую) кислоту, которая входит в состав поверхностных рецепто-

ров клеток слизистых оболочек и делает оболочки доступными для взаимодействия с микробами и их токсинами;

- *фибринолизин*, растворяющий сгусток фибрина, который образуется в процессе воспаления и препятствует проникновению микробов в глубь органов и тканей;

- *коллагеназа*, разрушающая коллаген мышечных волокон, что ведет к интенсивному «расплавлению» мышечной ткани;

- *лецитиназа С*, действующая на лецитин мембран мышечных волокон, эритроцитов и других клеток;

- *коагулаза* - фермент, свертывающий плазму крови;

- *дезоксирибонуклеаза* (ДНКаза), деполимеризующая ДНК;

- *протеазы* - ферменты, разрушающие иммуноглобулины и другие белки.

Расщепляя высокополимерные соединения на низкомолекулярные вещества, ферменты обеспечивают микроорганизмам трофическую функцию, что ведет к истощению макроорганизма. Ферменты действуют местно и генерализованно, усиливают действие токсинов или сами действуют, как токсины.

Размножаясь в организме, микробы подвергаются фагоцитозу. Они обладают набором веществ (факторов), препятствующих поглощению и перевариванию их фагоцитами. Находясь внутри клетки, микробы не подвергаются действию антител, лизоцима, комплемента и других факторов защиты. В то же время фагоцитирующие клетки могут мигрировать, способствуя распространению микробов по организму.

В развитии инфекционного процесса определенную роль может играть *антигенная мимикрия*, т.е. сходство антигенных детерминант возбудителя с организмом «хозяина», в результате чего микроб не распознается иммунной системой как чужеродный, что способствует его сохранению (персистенции) в организме.

Наиболее важную роль в развитии инфекционного процесса играют микробные *токсины*. По физико-химической структуре и биологическим свойствам бактериальные токсины делятся на экзотоксины и эндотоксины.

Экзотоксины - белки, вырабатываемые микробами, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами клеток, проникают внутрь клетки и блокируют жизненно важные метаболические процессы. Механизм действия белковых токсинов сводится к повышению проницаемости мембраны эритроцитов, лейкоцитов и других клеток (мембранотоксины) или к блокаде синтеза белка и других биохимических процессов в клетках (цито-, энтеро- и нейротоксины), либо нарушению взаимосвязи и взаимодействия между клетками.

При воздействии на экзотоксин 0,3-0,4% формалином при температуре 37°C в течение 30-45 дней он теряет свои токсические свойства и превращается в *анатоксин*.

Эндотоксины представляют белково-липополисахаридный комплекс клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который выделяется в окружающую среду при их лизисе. Эндотоксины термостабильны, менее ядовиты, чем экзотоксины, не обладают специфичностью действия, малочувствительны к химическим веществам, из них нельзя получить анатоксины. Основной «точкой приложения» действия эндотоксинов являются макрофаги, которые в ответной реакции на них выделяют эндогенные пирогены, вызывающие лихорадку, лейкоцитоз с быстрым переходом в лейкопению, гипогликемию, угнетение фагоцитоза, понижение кровяного давления и инфекционно-токсический шок.

Факторы патогенности вирусов

Патогенность вирусов - *облигатных внутриклеточных паразитов* - на генетическом уровне обеспечивается их способностью проникать внутрь восприимчивых клеток, нарушать обмен веществ в клетке, оказывать цитопатогенное действие, изменять клеточные мембраны и индуцировать иммунную реакцию против инфицированных вирусом клеток. Инфекционность вирусов связана с их нуклеиновой кислотой (ДНК или РНК) и может проявляться после проникновения последней в клетку хозяина.

Патогенные и условно-патогенные микробы

По степени патогенности для человека или другого хозяина микробы делят на три группы: патогенные, условно-патогенные и непатогенные (сапрофиты).

Патогенные микробы - это возбудители заболеваний человека, животных и растений. Они могут существовать как вне, так и внутри клетки. Те микроорганизмы, которые проникают в клетку, относятся к облигатным внутриклеточным паразитам (риккетсии, хламидии), а не проникшие в клетку - к внеклеточным паразитам (холерный вибрион, лептоспиры, микоплазмы).

Условно-патогенные микробы (потенциально-патогенные, оппортунистические) - это большая группа микробов, которые оказывают патогенное воздействие на макроорганизм в том случае, если они проникают во внутреннюю среду организма в больших количествах на фоне резкого снижения резистентности макроорганизма. Большинство видов условно-патогенных микробов являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек организма человека, не оказывая при этом вредного воздействия.

Для заболеваний, вызванных условно-патогенными микробами, характерно широкое распространение в больничных учреждениях (госпитальные или нозокомиальные инфекции), где формируются *госпитальные штаммы*, устойчивые к антибиотикам и дезинфектантам.

8.4. Роль макроорганизма и окружающей среды

Макроорганизм в состоянии инфекции называют *инфицированным*. Основными свойствами макроорганизма, влияющими на инфекционный процесс, являются генетически детерминированные резистентность и восприимчивость, которые связаны с возрастом, полом, физиологическим состоянием и характером обмена веществ. Факторы, снижающие резистентность организма, способствуют распространению инфекции, а повышающие резистентность - препятствуют этому. Резистентность и восприимчивость меняются в процессе фило- и онтогенеза, причем сильное влияние на них оказывают социальные условия и окружающая среда.

Физические, химические и биологические факторы окружающей среды опосредованно участвуют в развитии инфекционного процесса, оказывая влияние как на микроб, так и на макроорганизм. При этом внешняя среда и ее природные факторы влияют на человека в основном через социальные условия его жизни: уровень экономического и культурного развития общества, санитарно-гигиенические условия труда и быта, национальные и религиозные обычаи, особенности питания. Инфекционные болезни - это прежде всего социальная проблема, и их рост свидетельствует об экономическом неблагополучии в обществе. Факторы внешней среды способствуют активации механизмов передачи возбудителей инфекционных болезней и играют решающую роль в эпидемиологическом процессе.

8.5. Характерные особенности инфекционных болезней

В отличие от соматических болезней для инфекционных болезней, вызванных патогенными микробами, характерны следующие особенности:

- *специфичность*: каждый патогенный микроб вызывает свою специфическую для него инфекционную болезнь и локализуется, исходя из патогенеза в том или ином органе и ткани;
- *контагиозность* (заразность, инфекционность) - легкость, с которой возбудитель передается от зараженного организма незараженному, или быстрота распространения инфекции среди восприимчивой популяции;
- *цикличность*, заключающаяся в наличии последовательно сменяющихся периодов заболевания, длительность которых зависит от свойств микроба и резистентности макроорганизма.

Период с момента внедрения инфекционного агента в организм (заражение, инфицирование) до начала клинических проявлений болезни называется *инкубационным*. С появлением первых

клинических проявлений болезни (субфебрильная температура, общее недомогание, слабость, головная боль) начинается **продромальный период**. Специфические клинические симптомы болезни в этот период отсутствуют.

Продромальный период сменяется *периодом основных* или *выраженных клинических проявлений* болезни (разгар болезни), который характеризуется появлением наиболее существенных для диагностики специфических клинических и лабораторных симптомов и синдромов. Этот период заканчивается либо летально, либо заболевание переходит в *период угасания клинических проявлений* и *период реконвалесценции*, характеризующихся прекращением размножения возбудителя в организме больного, гибелью возбудителя и полным восстановлением гомеостаза. Иногда на фоне полного клинического выздоровления человек продолжает выделять в окружающую среду микробы, т. е. наблюдается формирование микробоносительства: острого - до трех месяцев, затяжного - до шести месяцев и хронического - более шести месяцев.

В ходе инфекционного заболевания формируется специфический иммунитет, напряженность и длительность сохранения которого варьируют.

8.6. Формы инфекционного процесса

По происхождению различают *экзогенную инфекцию*, возникающую после заражения микробами извне, и *эндогенную инфекцию* (аутоинфекция), которая вызвана возбудителями, находящимися в самом организме - условно-патогенными представителями нормальной микрофлоры.

В зависимости от локализации возбудителя различают *очаговую инфекцию*, при которой возбудитель остается в месте внедрения и не распространяется по организму, и *генерализованную инфекцию*, когда микроб распространяется по организму различными путями (лимфогенно, гематогенно, периневрально). В том случае, если микроб короткий промежуток времени находится в крови, не размножаясь в ней (кровь как транспортная среда), говорят о бактериемии, риккетсиемии, спирохетемии, вирусемии. Если же кровь и лимфа являются местом нахождения и размножения микробов, говорят о *сепсисе* или *септицемии*. При возникновении вторичных гнойных очагов в органах и тканях возникает *септикопиемия*, при поступлении в кровь антигенов и токсинов - *антигенемия* или *токсинемия*. Инфекции, при которых микроб остается в месте внедрения, а все основные симптомы обусловлены действием токсина, также получили название токсинемии.

8.7. Основы эпидемиологии инфекционных болезней

Эпидемический процесс - это процесс возникновения и распространения среди населения специфических инфекционных состояний: от бессимптомного носительства до манифестных заболеваний, вызванных циркулирующим в коллективе возбудителем. Условия и механизмы формирования эпидемического процесса, методы его изучения, а также совокупность противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение частоты возникновения инфекционных болезней, являются предметом изучения науки, называемой *эпидемиологией*.

Эпидемический процесс обусловлен непрерывностью взаимодействия трех его элементов: 1) источника инфекции; 2) механизмов, путей и факторов передачи; 3) восприимчивости коллектива. Отсутствие любого из этих звеньев приводит к прерыванию эпидемического процесса. На развитие эпидемического процесса большое влияние оказывают также социальные факторы окружающей среды.

Источник инфекции или «источник возбудителя инфекции» означает живой или абиотический объект, являющийся местом естественной жизнедеятельности и размножения патогенных микробов, из которого происходит заражение людей или животных. Источником инфекции могут быть организмы человека и животного (больного или носителя), а также абиотические объекты окружающей среды (вода, пища и др.). Инфекции, при которых источником инфекции служит только человек, называются *антропонозными*, а инфекции, при которых источником являются больные животные, но может болеть и человек - *зоонозными*. Кроме того, выделяют группу *сапронозов*, при которых источником инфекции служат объекты окружающей среды. К сапронозам, например, относятся легионеллезы, иерсиниозы.

Под *механизмом передачи* (табл. 8.1) понимают способ перемещения возбудителя инфекционных и инвазивных заболеваний из зараженного организма в восприимчивый. Этот механизм включает последовательную смену трех фаз (стадий): 1) выведение возбудителя из организма хозяина в окружающую среду; 2) пребывание возбудителя в объектах окружающей среды (биотических или абиотических); 3) внедрение возбудителя в восприимчивый организм. Различают *фекально-оральный*, *аэрогенный* (респираторный), *кровяной* (трансмиссивный), *контактный* и *вертикальный* (от одного поколения к другому, т.е. от матери плоду трансплацентарно) механизмы передачи.

Факторы передачи - элементы внешней среды, обеспечивающие перенос микробов из одного организма в другой. К ним относятся вода, воздух, почва, пища, живые членистоногие, предметы окружающей обстановки.

Таблица 8.1

Механизмы, пути и факторы передачи инфекции для различных групп инфекционных болезней (по Л.В. Громашевскому)

Локализация возбудителей в организме	Механизм передачи	Пути передачи	Факторы передачи
Желудочно-кишечный тракт	Фекально-оральный	Алиментарный Водный Контактно-бытовой	Пища Вода Грязные руки Посуда и т.п.
Респираторный тракт Кровь	Аэрогенный (респираторный) Кровяной	Воздушно-капельный Воздушно-пылевой Через укусы кровососущих Парентеральный Половой	Воздух Пыль Эктопаразиты Кровь Шприцы Хирургический инструментарий Инфузионные растворы и т.п.
Наружные покровы	Контактный	Раневой Контактно-половой	Пули и т.п. Режущие предметы и т.п.
Зародышевые клетки	Вертикальный	Трансплацентарный	

Путь передачи - конкретные элементы внешней среды или их сочетание, обеспечивающие попадание возбудителя из одного организма в другой при определенных внешних условиях. Для фекально-орального механизма передачи характерны алиментарный (пищевой), водный и контактный (непрямой контакт) пути передачи; для аэрогенного - воздушно-капельный и воздушно-пылевой; для кровяного - через укусы кровососущих эктопаразитов, парентеральный и половой; для контактного - раневой и контактно-половой (прямой контакт); для вертикального - трансплацентарный путь.

Следующим элементом эпидемического процесса является восприимчивость людей в коллективе. Установлено, что если иммунная «прослойка» в популяции составляет 95% и выше, то в данном коллективе достигается состояние эпидемического благополучия, и циркуляция возбудителя прекращается. Поэтому задачей по предупреждению эпидемий является создание в коллективах иммунной «прослойки» путем проведения массовой вакцинации против определенных возбудителей.

В соответствии с эффективностью проводимых противоэпидемических мероприятий инфекции можно разделить на *управляе-*

мые, при которых имеются эффективные меры воздействия на одно или несколько звеньев эпидемического процесса (например, вакцинация), и *неуправляемые*, когда эффективные меры отсутствуют.

Интенсивность эпидемического процесса выражается в показателях заболеваемости и смертности на 10 000 или 100 000 населения, с указанием названия болезни, территории и исторического отрезка времени. Эпидемиологи различают три степени интенсивности эпидемического процесса:

- *спорадическая заболеваемость* - обычный уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в данный исторический отрезок времени;

- *эпидемия* - уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени резко превышает уровень спорадической заболеваемости;

- *пандемия* - уровень заболеваемости данной нозологической формой на данной территории в конкретный отрезок времени резко превышает уровень обычных эпидемий. Как правило, такой уровень заболеваемости трудно удержать в рамках определенного географического региона, и инфекция обычно быстро распространяется, захватывая новые и новые территории (например, пандемии чумы, холеры, гриппа, ВИЧ-инфекции и др.).

Глава 9. УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Под термином «*иммунитет*» (от лат. *immunitas* - освобождение, избавление от чего-либо) понимают способ защиты организма от генетически чужеродных веществ - антигенов экзогенного и эндогенного происхождения с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности и видовых различий.

В жизнедеятельности организма исключительно важную роль играет осуществляемый иммунной системой *иммунный надзор*, который обеспечивает его нормальное функционирование, предохраняет от многочисленных болезней инфекционной и неинфекционной природы.

Изучением механизма функционирования иммунной системы, а также разработкой средств и методов иммунологической диагностики, профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней занимается *иммунология*.

9.1. Задачи иммунологии

Иммунология - наука, изучающая способы и механизмы защиты организма от генетически чужеродных веществ - антигенов, на-

правленные на сохранение и поддержание гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, биологической (антигенной) индивидуальности и видовой принадлежности.

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

Общая иммунология изучает иммунологические процессы на молекулярном, клеточном и органном уровнях и разрабатывает фундаментальные вопросы иммунологии.

Частная иммунология занимается выполнением 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;

трансплантационная иммунология ищет пути преодоления иммунологической несовместимости при пересадках органов и тканей;

аллергология, иммунопатология изучают и разрабатывают меры профилактики и лечения аллергических, аутоиммунных и других заболеваний, связанных с нарушениями работы иммунной системы;

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 социального, экологического, профессионального и медицинского характера с целью разработки профилактических и лечебных мероприятий для оздоровления отдельных групп населения.

Наконец, *иммунобиотехнология* разрабатывает принципы получения и приготовления иммунобиологических, профилактических и диагностических препаратов (вакцины, иммуноглобулины, фаги, эубиотики, иммуномодуляторы, диагностикумы).

9.2. Неспецифические и специфические факторы защиты организма

Защита организма от антигенов, т.е. поддержание гомеостаза, осуществляется двумя группами факторов:

- факторами, обеспечивающими неспецифическую резистентность (устойчивость) организма к антигенам независимо от их происхождения;
- специфическими факторами иммунитета, которые направлены против конкретных антигенов.

К факторам *неспецифической резистентности* относятся механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры.

Основными защитными факторами этих барьеров являются кожа и слизистые оболочки, фагоцитирующие клетки, комплемент, интерферон, ингибиторы сыворотки крови.

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

Многослойный эпителий здоровой кожи и слизистых оболочек непроницаем для микробов и макромолекул. Однако при малозаметных микроразрывах, воспалительных изменениях, укусах насекомых, ожогах и травмах через кожу и слизистые оболочки могут попадать в организм микробы. Вирусы и некоторые бактерии проникают в организм межклеточно и с помощью фагоцитов, переносящих поглощенных микробов через эпителий слизистых оболочек.

Физико-химическим барьером, разрушающим попадающие в организм антигены, являются ферменты, хлористоводородная (соляная) кислота желудочного сока, альдегиды и жирные кислоты потовых и сальных желез кожи.

На чистой и неповрежденной коже обычно содержится мало микробов, так как потовые и сальные железы постоянно выделяют на поверхности кожи вещества, обладающие бактерицидным действием (уксусная, муравьиная, молочная кислота).

Желудок также является барьером для проникающих перорально бактерий, вирусов, антигенов, так как они инактивируются и разрушаются под влиянием кислого содержимого желудка (рН 1,5 — 2,5) и ферментов. В кишечнике инактивирующими факторами служат ферменты, бактерицины, образуемые нормальной микрофлорой кишечника, а также трипсин, панкреатин, липаза, амилаза и желчь.

Иммунобиологическую защиту осуществляют прежде всего фагоцитирующие клетки, поглощающие и переваривающие микрочастицы с антигенными свойствами, а также набор гуморальных компонентов, обеспечивающих неспецифическую защиту: система комплемента, интерферон, защитные белки крови.

Фагоцитоз (от греч. *phagos* - пожираю, *cytos* - клетка), открытый и изученный И.И. Мечниковым, является одним из основных мощных факторов, обеспечивающих резистентность организма, защиту от чужеродных и инородных веществ, в том числе микробов. Механизм фагоцитоза состоит в поглощении, переваривании, инактивации инородных для организма веществ специализированными клетками - фагоцитами.

К фагоцитирующим клеткам И.И. Мечников отнес макрофаги и микрофаги. В настоящее время все фагоциты объединены в еди-

ную моноклеарную фагоцитирующую систему. В нее включены **тканевые макрофаги** (альвеолярные, перитонеальные и др.), **клетки Лангерганса** (белые отростчатые эпидермоциты) и **Гренштайна (эпидермоциты кожи)**, клетки **Купфера** (звездчатые ретикулоэндотелиоциты), эпителиоидные клетки, нейтрофилы и эозинофилы крови и др.

Процесс фагоцитоза имеет несколько стадий: 1) приближение фагоцита к объекту (хемотаксис); 2) адсорбция объекта на поверхности фагоцита; 3) поглощение объекта; 4) переваривание объекта.

Поглощение фагоцитируемого объекта (микроб, антигены, макромолекулы) осуществляется путем инвагинации клеточной мембраны 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 микробов, фагоцитоз называется *завершенным*. Если же поглощенные микробы не погибают, а иногда даже размножаются в фагоцитах, то такой фагоцитоз называется *незавершенным*.

Активность фагоцитов характеризуется фагоцитарным показателем и опсоно-фагоцитарным индексом. *Фагоцитарные показатели* оцениваются по числу бактерий, поглощенных или переваренных одним фагоцитом в единицу времени. *Опсоно-фагоцитарный индекс* представляет собой отношение фагоцитарных показателей, полученных с сывороткой, содержащей опсонины, и контролем. 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, простагландины и др.), которые участвуют в процессах иммунитета и воспаления.

Система комплемента - сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся обычно в неактивном состоянии и активирующийся при образовании комплекса «антиген-антитело». В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, 9 из которых являются основными компонентами, их обозначают *C1, C2, C3, ..., C9*. Функции комплемента многообразны, он является составной частью многих иммунологических реакций, направленных на освобождение организма от микробов и других чужеродных клеток и антигенов.

Механизм активации комплемента очень сложен и представляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций. В результате образуется активный цитотоксический комплекс, разрушающий стенку бактерий и других клеток. Существуют два пути активации комплемента: *классический и альтернативный*.

По классическому пути комплемент активируется комплексом «антиген-антитело», а по альтернативному - без участия антител. Сложная каскадная реакция активации комплемента осуществляется с участием Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Лизоцим - протеолитический фермент, который синтезируется макрофагами, нейтрофилами и другими фагоцитирующими клетками, он постоянно поступает в жидкости и ткани организма. Фермент содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, на слизистых оболочках урогенетального тракта, дыхательных путей и ЖКТ. Лизоцим разрушает клеточную стенку бактерий, что приводит к их лизису и способствует фагоцитозу.

Интерферон - белок, который синтезируется клетками иммунной системы и соединительной ткани. В зависимости от того, какими клетками синтезируется интерферон, различают три его вида: α -, β - и γ -интерферон. α -интерферон (лейкоцитарный) вырабатывается лейкоцитами; β -интерферон (фибробластный) - клетками соединительной ткани (фибробластами); γ -интерферон (иммунный) - Т-лимфоцитами.

Интерфероны синтезируются клетками постоянно, но их количество в крови держится на низком уровне. Их продукция резко возрастает при инфицировании организма вирусами, а также при воздействии индукторов интерферона (интерферогенов).

Интерферон, полученный генно-инженерным способом, называется рекомбинантным; в нашей стране он получил официальное название «реаферон». Рекомбинантный интерферон широко применяется как профилактическое и лечебное средство при вирусных инфекциях, новообразованиях и иммунодефицитах.

Защитные белки сыворотки крови - это белки острой фазы, опсонины, пропердин, β -лизин, фибронектин.

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

Пропердин - γ -глобулин нормальной сыворотки крови, который способствует активации комплемента и таким образом участвует во многих иммунологических реакциях.

Фибронектин - универсальный белок плазмы крови и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами и обеспечивающий опсонизацию антигенов и связывание клеток с чужеродными веществами.

β -лизины - белки сыворотки крови, которые синтезируются тромбоцитами и повреждают цитоплазматическую мембрану бактерий.

Факторы неспецифической резистентности участвуют в защите организма от любых антигенов независимо от их природы и харак-

тера. Они не имеют специфической направленности действия применительно к конкретному антигену, поэтому их и называют факторами неспецифической резистентности.

Специфическая защита, направленная против конкретного антигена, осуществляется комплексом специальных форм реагирования иммунной системы:

- антителообразование;
- иммунный фагоцитоз;
- киллерная функция лимфоцитов;
- аллергические реакции, протекающие в виде гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ);
- иммунологическая память;
- иммунологическая толерантность.

Между факторами неспецифической резистентности и специфическими иммунными реакциями существуют тесная связь и взаимодействие. Так, антигены прежде чем проникнуть в организм, должны преодолеть механические и физико-химические барьеры. Если эти барьеры преодолены, на пути антигена возникает третий мощный барьер в виде клеточной реакции (фагоцитоз) и многочисленных гуморальных факторов (комплемент, интерферон, защитные белки крови). В случае прорыва третьего барьера начинает функционировать клеточная система *T*- и *B*-лимфоцитов. Происходит распознавание антигена и включение одной или нескольких специфических реакций иммунитета с целью полной нейтрализации и обезвреживания антигена.

9.3. Виды иммунитета

Различают иммунитет *врожденный* и *приобретенный*.

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

Этот вид иммунитета передается из поколения в поколение и обусловлен генетическими и биологическими особенностями вида. Механизм видового иммунитета не связан с иммунной системой организма, поэтому его можно отнести к неспецифической резистентности. Он может быть *абсолютным* и *относительным*. Например, человек нечувствителен к некоторым возбудителям инфекционных болезней животных (чума крупного рогатого скота; вирусные инфекции, поражающие птиц и др.), а животные - к болезням человека (корь, скарлатина, дифтерия и др.).

Приобретенный иммунитет формируется в процессе жизни индивидуума, в результате перенесенного инфекционного заболева-

ния (*постинфекционный иммунитет*) или вакцинации (*поствакцинальный иммунитет*), а также пассивной передачи антител от матери плоду при внутриутробном развитии, при серотерапии или гемотрансфузиях. Приобретенный иммунитет может возникать естественным путем (*естественно приобретенный иммунитет*) как результат перенесенных инфекций или искусственным путем (*искусственно приобретенный иммунитет*) после иммунизации, вакцинации, серотерапии и других манипуляций.

Иммунитет по своему механизму бывает *активным* и *пассивным*. *Активный иммунитет* - это вид невосприимчивости, который формируется в результате активного вовлечения в процесс иммунной системы под влиянием конкретного антигена, например, при вакцинации или инфекции. *Пассивный иммунитет* обеспечивается введением в организм извне уже готовых специфически «настроенных» к определенному антигену иммунореагентов, например, иммуноглобулинов, иммунных сывороток или сенсibilизированных лимфоцитов. Как активный, так и пассивный виды иммунитета могут быть *гуморальными* (обусловлены преимущественно антителами), *клеточными* (обусловлены преимущественно иммунными клетками) и *гуморально-клеточными* (смешанная форма реагирования).

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

Различают также иммунитет *стерильный* и *нестерильный*. Стерильный иммунитет сохраняется и в отсутствие антигена в организме, а нестерильный существует только при наличии в организме возбудителя (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 антигену иммунитет подразделяют на противобактериальный, противовирусный, противогрибковый, противогельминтный, антитоксический, противоопухолевый, трансплантационный.

9.4. Иммунная система человека

Для осуществления специфической функции надзора за постоянством внутренней среды организма человека, сохранения его

биологической и видовой индивидуальности, защиты от появления генетически чужеродных молекул и клеток существует *иммунная система*. Принцип действия иммунной системы 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, миндалины), а также селезенка, кровь и лимфа. Основными функциональными клетками лимфоидной системы являются лимфоциты, кроме них - мононуклеарные и гранулярные лейкоциты и тучные клетки. Часть клеток сосредоточена в отдельных органах иммунной системы, другие клетки свободно перемещаются с током крови и лимфы по всему организму. Схематическое строение иммунной системы изображено на рис. 9.1.

Центральные органы иммунной системы - костный мозг и вилочковая железа, *или тимус*. Это органы воспроизведения клеток иммунной системы - «рождения», размножения (пролиферации), дифференцировки и «обучения» иммунокомпетентных клеток.

У птиц к центральным органам иммунной системы относят сумку Фабрициуса (*bursa Fabricii*), локализованную в области клоаки. В этом органе происходит созревание и размножение популяции лимфоцитов - продуцентов антител, получивших название *В-лимфоциты* (от *bursa*). У млекопитающих этого анатомического образования нет, и его функции в полной мере выполняет костный мозг. Однако традиционное название В-лимфоциты сохранилось.

Костный мозг содержит полипотентные стволовые клетки, которые являются родоначальницами всех форменных элементов крови и, соответственно, иммунокомпетентных клеток. В стволе костного мозга происходит дифференцировка и размножение популяции В-лимфоцитов, которые затем разносятся по всему организму кровотоком. Здесь же образуются предшественники лимфоцитов, которые в последствии мигрируют в тимус и образуют популяцию Т-лимфоцитов. Фагоциты и их предшественники также образуются в костном мозге.

Вилочковая железа (тимус или зубная железа) располагается в верхней части грудного пространства. В тимусе находится большое количество эпителиальных клеток - тимоцитов («клетки-няньки»), которые своими отростками образуют мелкоячеистую сеть, где располагаются лимфоциты.

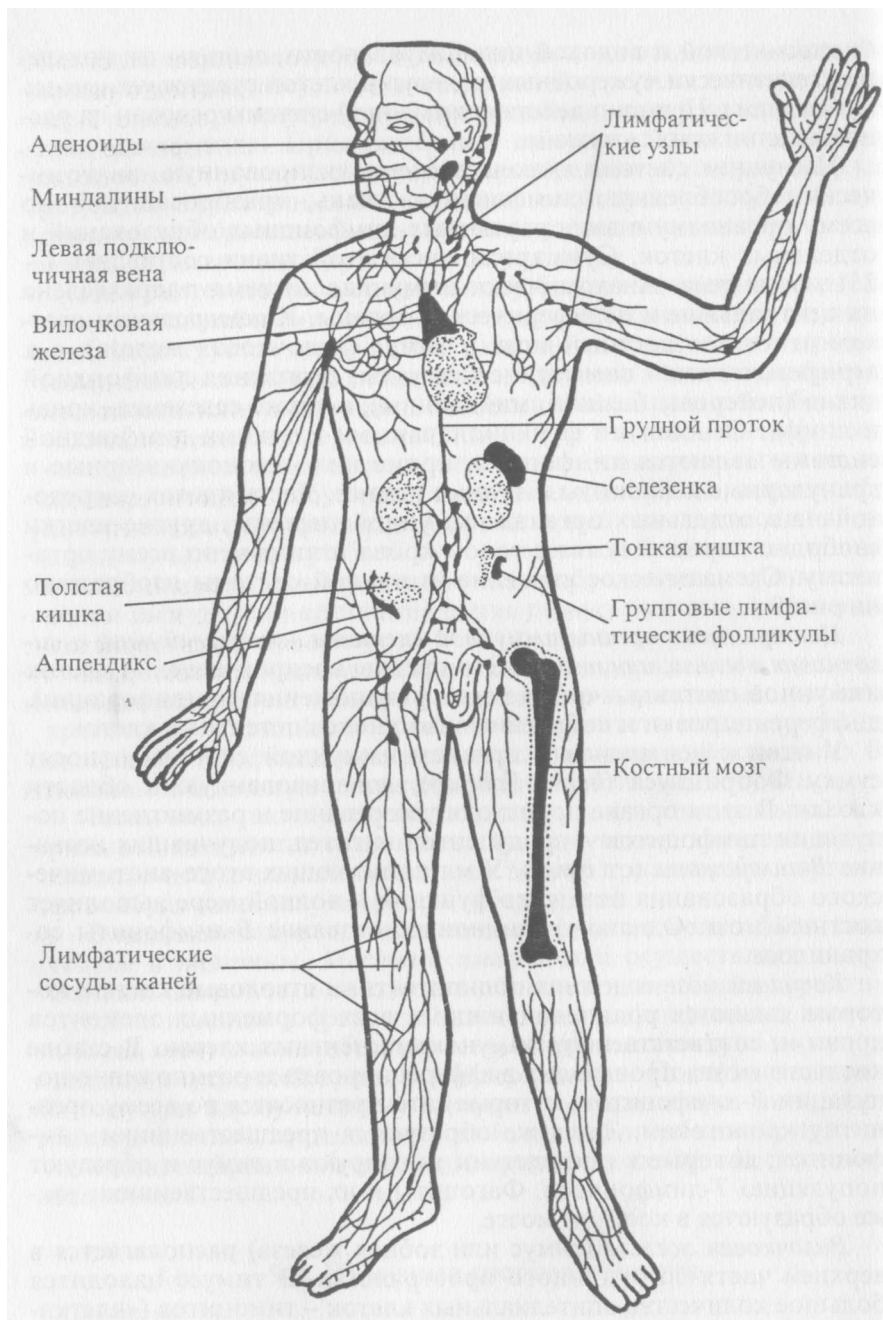


Рис. 9.1. Лимфоидная ткань и органы человека

Предшественники Т-лимфоцитов, образовавшиеся из стволовой клетки в костном мозге, поступают в тимус, активно размножаются и дифференцируются (превращаются) в зрелые Т-лимфоциты, способные распознавать чужеродные антигенные детерминанты. Зрелые формы Т-лимфоцитов мигрируют с кровотоком из тимуса в другие органы и ткани, заполняют Т-зоны лимфоузлов.

Периферические органы иммунной системы - селезенка, аппендикс, миндалины глоточного кольца, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), лимфатические узлы, кровь, лимфа. В этих органах локализуются иммунокомпетентные клетки, прошедшие «обучение» в центральных органах иммунной системы, которые непосредственно осуществляют иммунный надзор. Они обеспечивают: 1) местный иммунитет слизистой оболочки кишки и ее просвета, 2) местный иммунитет в носоглотке, ротовой полости и верхних дыхательных путях.

Лимфатические узлы выполняют функцию биологического сита: через них фильтруется лимфа, задерживаются и концентрируются антигены.

Селезенка - орган, через который фильтруется кровь. В селезенке задерживаются антигены, оказавшиеся в кровотоке, и «состарившиеся» эритроциты («кладбище эритроцитов»). Здесь происходит антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток, развитие специфической иммунной реакции на антиген и обезвреживание последнего.

Имунокомпетентные клетки. Основные клетки иммунной системы - лимфоциты и фагоциты, а также гранулоциты и моноциты крови.

По функциональной активности иммунокомпетентные клетки подразделяют на регуляторные и эффекторные. *Регуляторные клетки* «управляют» функцией иммунной системы путем выработки медиаторов - иммуоцитоккинов. *Эффекторные клетки* являются исполнителями иммунного реагирования. Они действуют на объект непосредственно либо путем биосинтеза биологически активных веществ (антитела).

Фагоциты - самая многочисленная фракция иммунокомпетентных клеток, гетерогенная по морфологическим свойствам. Фагоциты обладают регуляторной и эффекторной активностью, вырабатывают иммуоцитоккины, ферменты и другие биологически активные вещества и обеспечивают вне- и внутриклеточное разрушение (киллинг) антигена, фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-хелперам.

Лимфоциты - подвижные мононуклеарные клетки, которые в зависимости от места созревания в организме подразделяются на Т- (тимус) и В- (бурса Фабрициуса, костный мозг) лимфоциты.

Лимфоциты непосредственно распознают генетически чужеродные молекулы и участвуют в регуляции иммунного ответа, форми-

ровании гуморального и клеточного иммунитета, иммунологической толерантности и памяти, а также в реакциях гиперчувствительности. Лимфоциты постоянно рециркулируют между различными органами и тканями.

В-лимфоциты - это эффекторные иммунокомпетентные клетки, которые ответственны за синтез иммуноглобулинов, участвуют в формировании гуморального иммунитета, иммунологической памяти и гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ). Активностью В-лимфоцитов «управляют» молекулярные антигены и клетки-регуляторы: Т-хелперы и фагоциты.

Т-лимфоциты - сложная популяция лимфоидных клеток, в состав которой входят субпопуляции клеток-регуляторов (*Т-хелперы*) и клеток-эффекторов (*Т-киллеры*). Данные субпопуляции различаются по специфическим продуктам биосинтеза, рецепторному аппарату и функциональной активности. Т-лимфоциты обеспечивают клеточные формы иммунного ответа (гиперчувствительность замедленного типа - ГЗТ, трансплантационный противоопухолевый иммунитет), определяют силу и продолжительность иммунной реакции.

Т-хелперы (помощники) - субпопуляция Т-лимфоцитов, выполняющих регуляторную функцию. Основным продуктом биосинтеза Т-хелперов являются иммуноцитокины (интерлейкин, γ -интерферон и др.). Получив от макрофагов информацию об антигене, Т-хелперы с помощью иммуноцитокінов воздействуют на клоны Т- и В-лимфоцитов, включают созревание, пролиферацию и дифференцировку эффекторных клеток (Т-киллеров или В-лимфоцитов).

Т-киллеры - субпопуляция Т-лимфоцитов-эффекторов, на долю которых приходится примерно 25% всей популяции Т-лимфоцитов. Т-киллер распознает клетки с измененной антигенной структурой, поэтому его мишенью являются мутировавшие, а также пораженные вирусом клетки или трансплантаты. Т-киллеры синтезируют особый фермент-токсин - *перфорин*, который лизирует генетически чужеродные клетки.

Имеются также *0-клетки*, на поверхности которых нет маркеров, присущих Т- и 5-лимфоцитам, и *НК-клетки* (естественные киллеры), которые играют роль в противоопухолевом иммунитете.

До недавнего времени в популяции Т-лимфоцитов выделяли *Т-супрессоры*, которым приписывали функцию торможения развития иммунных реакций (супрессия). Однако в настоящее время наличие Т-супрессоров поставлено под сомнение, хотя сам супрессорный эффект существует.

Межклеточная кооперация. В осуществлении иммунной защиты организма участвуют три вида клеток: фагоциты, Т- и 5-лимфоциты. Деятельность этих клеток направлена на распознавание и уничтожение генетически чужеродных веществ, регуляцию функционирования компонентов иммунной системы и поддержание го-

меостаза. Такая работа осуществляется в постоянном взаимодействии всех типов иммунокомпетентных клеток, т.е. в условиях межклеточной кооперации. Связывающим звеном между клетками иммунной системы служат рецепторы, иммуноцитокины и другие медиаторы. Схему межклеточной кооперации можно упрощенно проиллюстрировать на примере активации В-лимфоцитов (рис. 9.2).

При появлении в организме антигена он захватывается фагоцитом и переваривается, его фрагмент представляется Т-хелперу для определения «своей-чужой». В случае распознавания чужеродных антигенов фагоцит активируется и начинает вырабатывать иммуноцитокины, которые «включают» в В-лимфоцитах пролиферативные и дифференцировочные процессы, в результате чего образуется клон высокоактивных лимфоцитов, синтезирующих антитела, специфичные к данному антигену.

Активация Т-киллера (Т-клеточный иммунный ответ) происходит по той же схеме. Отличие заключается в том, что мишенью для Т-киллера служит цельная клетка, а не отдельные молекулы с антигенными свойствами.

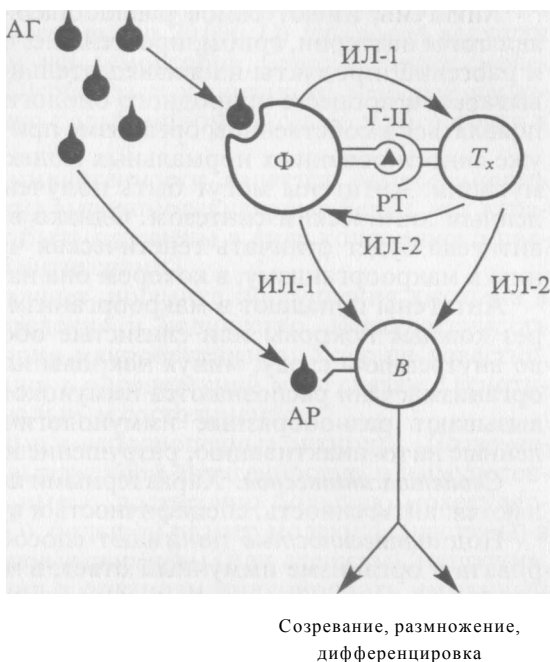


Рис. 9.2. Межклеточная кооперация в индукции гуморального иммунного ответа (схема):

АГ - антиген; Ф - фагоцит; Тх - Т-хелпер; В - В-лимфоцит; Г-II - антиген гистосовместимости II класса (*HLA-DR*, 1a); РТ - рецептор Т-хелпера для *HLA-DR*; АР - антигенспецифический рецептор В-лимфоцита; ИЛ-1, ИЛ-2 - интерлейкины 1 и 2

9.5. Антигены

Антиген - это полимер органической природы, генетически чужеродный для макроорганизма, вызывающий в нем иммунные Реакции, направленные на его устранение.

Антигены 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. Антигены могут быть получены искусственно направленным химическим синтезом. Однако в любом случае молекулу антигена будет отличать генетическая чужеродность по отношению к макроорганизму, в котором она находится.

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

Свойства антигенов. Характерными свойствами антигенов являются: антигенность, специфичность и иммуногенность.

Под *антигенностью* понимают способность антигена индуцировать в организме иммунный ответ, в частности, выработку антител.

Специфичностью называют способность антигена избирательно реагировать со строго определенными антителами или клонами лимфоцитов. При этом взаимодействие происходит не со всей молекулой антигена, а только с ее небольшим участком, который получил название «антигенная детерминанта», или «эпитоп».

Иммуногенность - способность антигена вызывать иммунную защиту макроорганизма. Понятие иммуногенности связано с микробными антигенами. Степень иммуногенности зависит от самого антигена (чужеродность, природа, химический состав, молекулярная масса, структура, растворимость).

Чужеродность является обязательным условием для реализации иммуногенных свойств. Чем дальше в филогенетическом развитии организмы отстоят друг от друга, тем большей иммуногенностью обладают их антигены по отношению друг к другу.

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

Большое значение имеет относительная *молекулярная масса* антигена. Так, небольшие полипептидные молекулы с массой менее 5 000, как правило, не иммуногенны. В то же время полисахарид с молекулярной массой 600 000 D (дальтон) достаточно хорошо индуцирует в организме человека иммунную реакцию.

На иммуногенность также влияет *структура антигена*. При **равной** молекулярной массе (около 70000 D) альбумин является **более** сильным антигеном, чем гемоглобин. Белок коллаген (молекулярная масса 330 000 D) обладает значительно меньшей иммуногенностью по сравнению с альбумином, масса которого почти в 5 раз меньше.

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

На иммунный ответ влияет динамика поступления антигена 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, его функциональным состоянием.

Различают полноценные и неполноценные антигены. *Полноценные антигены* обладают выраженной антигенностью и иммуногенностью. Такие вещества имеют достаточно большую молекулярную массу (более 10 000 D), большой размер молекулы (частицы) в виде глобулы. *Неполноценные антигены* (или *гаптены*), напротив, не способны при введении в организм индуцировать иммунный ответ, так как обладают крайне низкой иммуногенностью. Однако свойство антигенности они не утратили, что позволяет им специфически взаимодействовать с антителами и лимфоцитами. Чаще всего гаптенами являются низкомолекулярные соединения (молекулярная масса ниже 10 000 D). При соединении гаптена прочной связью с белковой молекулой он приобретает свойство полноценного антигена.

Иммуногенностью можно управлять, воздействуя на перечисленные факторы. Существует группа веществ, называемых адьювантами (см. разд. 10.5), которые способны усиливать это свойство антигена.

Антигены организма человека. Изучение антигенных свойств тканей человека было начато после открытия К. Ландштейнером в 1901 г. групповых антигенов эритроцитов (система *ABO*). На сегодняшний день известно более 250 различных эритроцитарных антигенов. Наиболее важное клиническое значение имеют антигены системы *ABO* и *Rh* (резус-фактор) при проведении переливаний крови (гемотрансфузий), пересадке органов и тканей, для предупреждения и лечения осложнений беременности. Антигены системы *ABO* 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 развитию острого состояния - гемолитического шока.

По резус-антигену (*Rh*) в популяции людей различают две группы: резус-положительные и резус-отрицательные. Совпадение

по резус-антигену важно не только при переливании крови, но также для течения и исхода беременности. У резус-отрицательной матери на резус-положительный плод вырабатываются антирезусные антитела, которые могут привести к прерыванию беременности или к развитию желтухи новорожденного (внутрисосудистый иммунный лизис эритроцитов), особенно при второй беременности.

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

Аутогенные антигены (аутоантигены) - антигены 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 антигены. При срыве толерантности или нарушении целостности биологических барьеров (наиболее частая причина - травма) компоненты иммунной системы начинают специфически реагировать на аутоантигены выработкой специфических факторов иммунитета (аутоантитела, клон аутореактивных лимфоцитов).

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

Антигенная структура бактериальной клетки. В структуре бактериальной клетки различают жгутиковые (H-), соматические (O-), капсульные (K-) и некоторые другие антигены (рис. 9.3).

Жгутиковый (H-антиген) локализован в локомоторном аппарате бактерий - жгутиках. Он состоит из белка флагеллина, термоллабилен - при нагревании быстро разрушается и теряет свою специфичность.

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

Капсульные (K-антигены) располагаются на поверхности клеточной стенки, встречаются у бактерий, образующих капсулу. Некоторые из них термостабильны, другие - термоллабильны.

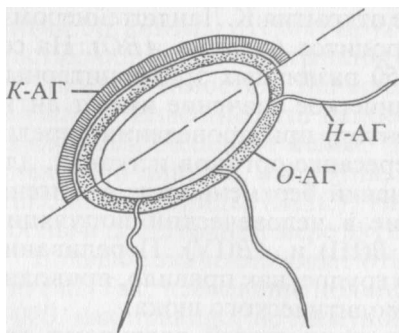


Рис. 9.3. Антигены бактерий

Вариантом капсульного антигена является *Vi*-антиген. Его можно обнаружить на поверхности 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, которые секретируются бактериями в окружающую среду.

В антигенном составе некоторых бактерий выделяется группа антигенов с сильно выраженной иммуногенностью, названных *протективными*.

Антигены вирусов. В структуре вирусной частицы различают несколько групп антигенов: ядерные (коровые - от англ. *core*), капсидные (оболочечные) и суперкапсидные. На поверхности некоторых вирусных частиц встречаются особые *V*-антигены - гемагглютинин и нейраминидаза.

Антигенный состав вириона зависит от его строения. Антигенная специфичность просто организованных вирусов связана с нуклеопротеидами. Эти вещества хорошо растворяются в воде и поэтому обозначаются как *S*-антигены (от лат. *solutio* - раствор). У сложно организованных вирусов часть антигена связана с нуклеокапсидом, а другая локализуется во внешней оболочке - суперкапсиде.

Антигены многих вирусов отличаются высокой степенью изменчивости, что связано с мутациями, которые часто происходят в их генетическом аппарате. Примером могут служить вирус гриппа, ВИЧ и др.

9.6. 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 токсинемической инфекции преимущественно активизируется продукция антител, так как организму необходимы иммуноглобулины-антитоксины, которые способны нейтрализовать токсины. При туберкулезной инфекции, наоборот, антитела практически не имеют значения. В этом случае основную функциональную на-

грузку несут факторы клеточного иммунитета (Т-киллеры, фагоциты).

Антитела, их природа и функция. Одной из основных форм иммунного ответа на внедрение в организм антигена является синтез *антител*. Антитела - это белки, специфически реагирующие с антигенами и относящиеся к γ -глобулиновой фракции сыворотки крови, поэтому они получили название *иммуноглобулины*, их обозначают символом Ig. Они синтезируются В-лимфоцитами и их потомками - плазматическими клетками.

Молекулярное строение антител. Молекулы иммуноглобулинов различных классов, несмотря на их видимое разнообразие, имеют универсальное строение и состоят из двух пар полипептидных цепей: две тяжелые (Я) и две легкие (L) цепи. Тяжелые и легкие цепи соединены между собой попарно дисульфидными (-S-S-) связями (рис. 9.4).

Вторичная структура полипептидных цепей молекулы иммуноглобулинов имеет доменное строение: отдельные участки цепи свернуты в глобулы (домены), которые соединены линейными фрагментами. Домены стабилизированы внутренней дисульфидной связью. Таких доменов в составе тяжелой цепи бывает четыре-пять, а в легкой - два. Каждый домен состоит примерно из 110 аминокислотных остатков.

Домены различаются по постоянству аминокислотного состава. Выделяют *С-домены* (от англ. *constant* - постоянный) с неизменной или постоянной структурой полипептидной цепи и *V-домены* (от англ. *variable* - изменчивый) с переменной структурой. В составе легкой цепи есть по одному V- и С-домену, а в тяжелой - один V-домен и три-четыре С-домена.

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

Механизм взаимодействия антитела с антигеном. Взаимодействие молекулы иммуноглобулина с антигеном происходит за счет ограниченного участка - *антигенсвязывающего центра*, который взаимодействует не со всей молекулой антигена, а лишь с ее *антигенной детерминантой*. Эффективность взаимодействия антитела с антигеном зависит от условий, в которых происходит реакция, прежде всего от pH среды, осмотической плотности, солевого состава и температуры среды.

Структурно-функциональные особенности иммуноглобулинов различных классов. В зависимости от строения тяжелой цепи различают пять классов, или изотипов, иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD (рис. 9.5).

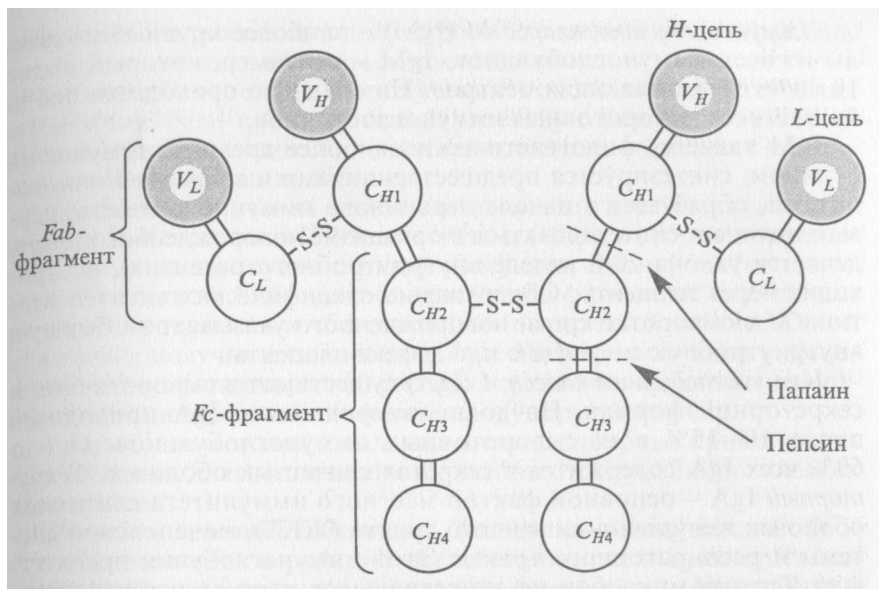


Рис. 9.4. Строение молекулы иммуноглобулина класса G

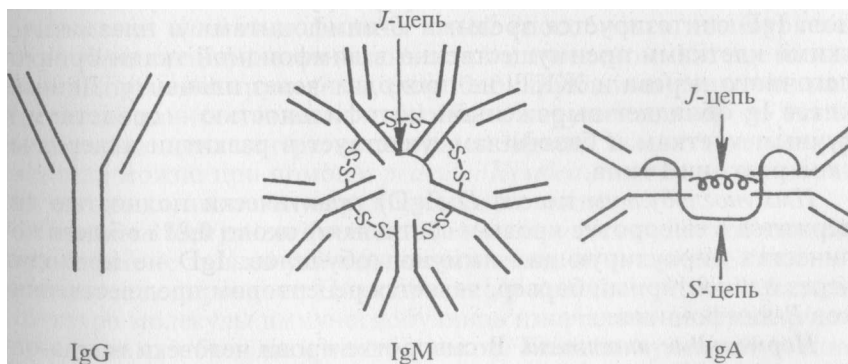


Рис. 9.5. Строение молекул иммуноглобулина различных классов

Иммуноглобулины класса G (IgG) составляют основную массу иммуноглобулинов сыворотки крови. На их долю приходится 70-80% всех сывороточных иммуноглобулинов.

IgG - мономер, имеет два антигенсвязывающих центра (он может связать две молекулы антигена). IgG легко проходит через плацентарный барьер и обеспечивает гуморальный иммунитет новорожденного в первые 3-4 месяца после рождения.

Иммуноглобулины класса М (IgM) - наиболее крупные молекулы из всех иммуноглобулинов. IgM — пентамер, который имеет 10 антигенсвязывающих центров. На его долю приходится около 5-10% всех сывороточных иммуноглобулинов.

IgM является филогенетически наиболее древним иммуноглобулином, синтезируется предшественниками и зрелыми В-лимфоцитами, образуется в начале первичного иммунного ответа, первым начинает синтезироваться в организме новорожденного (определяется уже на 20-й неделе внутриутробного развития), не проходит через плаценту. Обнаружение специфических антител изотипа *М* в сыворотке крови новорожденного указывает на бывшую внутриутробную инфекцию или дефект плаценты.

Иммуноглобулины класса А (IgA) существуют в сывороточной и секреторной формах. На долю *сывороточного* IgA приходится около 10-15% всех сывороточных иммуноглобулинов. Около 60% всех IgA содержится в секретах слизистых оболочек. *Секреторный* IgA - основной фактор местного иммунитета слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы и респираторного тракта. Этот иммуноглобулин препятствует адгезии микробов на эпителиальных клетках и генерализации инфекции в пределах слизистых оболочек.

Иммуноглобулины класса Е (IgE) называют *реагинами*. Они составляют около 0,002% всех циркулирующих иммуноглобулинов. IgE синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками преимущественно в лимфоидной ткани бронхолегочного дерева и ЖКТ, не проходит через плаценту. Данный класс Ig обладает выраженной цитотильностью - сродством к тучным клеткам и базофилам, участвует в развитии аллергической реакции I типа.

Иммуноглобулины класса D (IgD) практически полностью содержатся в сыворотке крови и составляют около 0,2% общего количества циркулирующих иммуноглобулинов. IgD не проходит через плацентарный барьер, является рецептором предшественников 5-лимфоцитов.

Нормальные антитела. В сыворотке крови человека всегда определяется базальный уровень иммуноглобулинов, которые получили название нормальных или естественных антител. К нормальным антителам относят изогемагглютинины - антитела, направленные против эритроцитарных антигенов групп крови (система *ABO*), а также против бактерий кишечной группы, кокков и некоторых вирусов. Эти антитела 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 антигеном.

Моноклональные антитела. Каждый 5-лимфоцит и его потомки, образовавшиеся в результате пролиферации (т.е. клон), спо-

собны синтезировать антитела строго определенной специфичности. Такие антитела названы *моноклональными*.

Принципиально задача получения моноклональных антител выполнима, если провести предварительную селекцию антителопродуцирующих клеток и их клонирование (т.е. выделение отдельных клонов в чистые культуры).

Проблема получения моноклональных антител была успешно решена Д. Келлером и Ц. Мильштейном (1975), которые получили гибридные клетки путем слияния иммунных В-лимфоцитов с опухолевой клеткой. Гибриды обладали специфическими свойствами антителопродуцента и «бессмертием» опухолевой клетки. Такой вид клеток получил название *гибридом*. Гибридом хорошо размножается на искусственных питательных средах и в организме животных, в неограниченном количестве продуцирует антитела.

Гибридомные моноклональные антитела широко применяются при создании диагностических и лечебных иммунобиологических препаратов.

Полные и неполные антитела. Деление основано на способности образовывать в реакции агглютинации или преципитации (*in vitro*) хорошо различимый глазом иммунный комплекс. Таким свойством обладают *полные антитела*, к которым относятся полимерные молекулы IgM, а также некоторые IgA и IgG, имеющие два антигенсвязывающих центра.

Неполные антитела лишены такой способности несмотря на то, что они специфически связываются с антигеном. Их еще называют непреципитирующими (или блокирующими) антителами. Причиной данного явления может быть нарушение второго антигенсвязывающего центра молекулы антитела. Выявить неполные антитела можно при помощи *реакции Кумбса* - путем использования «вторых», антииммуноглобулиновых антител.

Генетика иммуноглобулинов. Для молекул иммуноглобулинов характерно не только уникальное строение, но и своеобразное генетическое кодирование. Доказано, что в отличие от других белков структура молекулы иммуноглобулинов изначально контролируется не одним, а большим числом генов. Гены иммуноглобулинов имеют фрагментарную организацию и образуют три группы, которые располагаются на трех различных хромосомах и наследуются независимо.

Первая группа генов содержит информацию о первичной аминокислотной последовательности легкой цепи λ -типа, вторая - легкой цепи κ -типа, а третья - всех типов тяжелых цепей (α , β , ϵ , γ , θ , μ). Гены, относящиеся к каждой группе, находятся на соответствующей хромосоме в непосредственной близости друг от друга.

Динамика антителопродукции. Процесс выработки антител, их накопления и исчезновения имеет определенные характеристики;

при этом различают первичный и вторичный иммунный ответ. *Первичный иммунный ответ* характеризуется появлением антител спустя 1 - 4 дня после антигенного раздражения (латентная, или индуктивная, фаза), затем наступает продуктивная фаза - период логарифмического возрастания количества антител, заканчивающийся периодом максимума (5-15 суток), когда их количество в крови достигает наибольшего уровня. Спустя 1-3 месяца и позже концентрация антител в крови уменьшается (период снижения) (рис. 9.6).

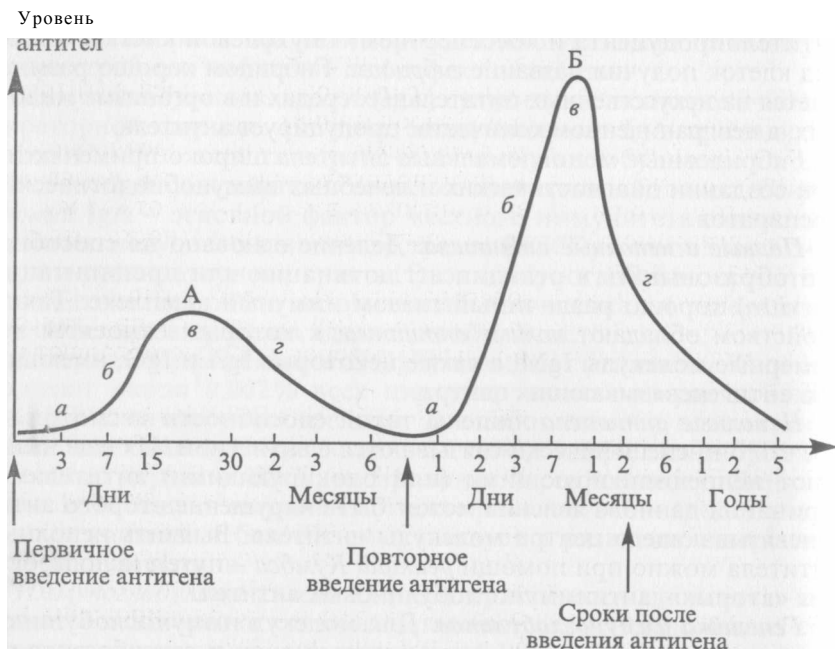


Рис. 9.6. Динамика образования антител при первичном (А) и вторичном (Б) иммунном ответе:

фазы антителообразования: а - латентная; б - логарифмическая; в - стационарная; г - снижения

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

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

Иммунологическая память. Вторичный иммунный ответ обусловлен наличием клеток памяти в организме переболевших или вакцинированных людей. Клетки памяти - часть долго живущих В-лимфоцитов, которые переходят в состояние покоя после 2-3 делений. Они находятся в организме годами и обуславливают анамнестические реакции. Их «память» в виде иммунологической информации о предшествующем антигенном стимуле обеспечивает способность отвечать более усиленной продукцией антител на ревакцинацию или повторное заболевание.

Иммунологическая толерантность - явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти, проявляющееся в том, что на введение антигена вместо выработки иммунитета в организме развивается ареактивность, инертность, отсутствие ответа на антиген.

Иммунологическую толерантность вызывают антигены, которые получили название *толерогены*. Ими могут быть практически все антигены, однако наибольшей толерогенностью обладают полисахариды.

Иммунологическая толерантность бывает врожденной и приобретенной. Примером *врожденной толерантности* является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные антигены. *Приобретенную толерантность* можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (*иммунодепрессанты*), а так же путем введения антигена в эмбриональном периоде или в первые дни после рождения человека или животного. Возникновение толерантности происходит в результате блокирования или элиминации В-клеток, продуцирующих антитела.

Феномен *иммунного фагоцитоза* основан на поглощении фагоцитами антигенов, входящих в состав иммунных комплексов, при этом антигенами могут быть как отдельные молекулы или их агрегаты, так и цельные клетки или их обломки. Для осуществления иммунного фагоцитоза необходимо участие молекул иммуноглобулина и/или комплемента. Имеющиеся на клеточной мембране фагоцитирующей клетки рецепторы для Fc-участка молекулы иммуноглобулина и компонентов комплемента обеспечивают «узнавание» и захват фагоцитом иммунных комплексов или опсонизированных антигенов. Таким образом, фагоциты участвуют в элиминации (удалении) антигенов из организма и восстановлении его гомеостаза.

Киллинг, опосредованный клетками. Иммунная система распознает независимым от системы комплемента способом уничто-

жения чужеродных клеток. Эта форма иммунного реагирования осуществляется непосредственно клетками-киллерами и получила название «киллинг, опосредованный клетками». Киллинг способны осуществлять активированные фагоциты, Т-киллеры, естественные киллеры (НК-клетки), К-клетки и некоторые другие. Мишенью для них являются опухолевые, мутантные или зараженные вирусами клетки, грибы, простейшие, гельминты, некоторые бактерии и другие чужеродные клетки.

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

Реакции гиперчувствительности. В отличие от иммунологических реакций на введение антигена, выражающихся в антителообразовании, клеточных защитных реакциях, толерантности, иногда в ответ на антиген может развиваться аллергическая реакция. Аллергия - повышенная извращенная реакция организма на повторный контакт с антигеном.

Антигены, вызывающие аллергические реакции, названы *аллергенами*.

Для формирования аллергии необходима предварительная сенсibilизация макроорганизма аллергеном. Доза аллергена, вызывающая сенсibilизацию, называется *сенсibilизирующей*. Повторное введение того же антигена через определенный промежуток времени вызывает аллергическую реакцию. Дозу аллергена, вызывающую аллергическую реакцию, называют *разрешающей*.

Аллергическая реакция может развиваться непосредственно (через 20-30 мин) после повторного введения аллергена (*ГНТ*- гиперчувствительность немедленного типа) или спустя 24-48 и более часов (*ГЗТ* - гиперчувствительность замедленного типа).

В настоящее время общепризнанной является классификация аллергий согласно П. Джеллу и Р. Кумбсу (табл. 9.1). В соответствии с этой классификацией различают четыре основных типа аллергий: анафилактический (I тип), цитотоксический (II тип), иммунокомплексный (III тип) и клеточно-опосредованный (IV тип). 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 обладают цитофильностью, т. е. сродством к тучным клеткам и базофилам, на поверхности которых они образуют иммунные комплексы «аллерген-антитело». Иммунные комплексы активируют тучные клетки и базофилы, которые высвобождают гистамин и гистаминоподобные вещества (серотонин, кинины и др.). Эти биологически активные вещества вызывают сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, мочевого пузыря, действуют на секреторные и

другие клетки. В результате развиваются клинические симптомы аллергии.

Таблица 9.1

**Классификация аллергических реакции по патогенезу
(П. Джелл, Р. Кумбс, 1968)**

Тип реакции	Форма реагирования	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
I - анафилактический	ГНТ	IgE IgG ₄	Образование иммунного комплекса IgE (G ₄) - аллерген. Активация тучных клеток и базофилов. Высвобождение медиаторов воспаления и других БАВ	Анафилаксия. Анафилактический шок. Поллинозы
II - цитотоксический	ГНТ	IgM IgG	Выработка цитотоксических антител. Активация антителозависимого цитолиза с участием комплемента или фагоцитов	Лекарственная волчанка. Аутоиммунная гемолитическая болезнь. Аутоиммунная тромбоцитопения
III - иммунокомплексный	ГНТ	IgM IgG	Образование избытка иммунных комплексов. Отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, эндотелии и в соединительнотканной строме. Активация антителозависимого цитолиза с участием комплемента или фагоцитов и повреждение соединительнотканной стромы	Сывороточная болезнь. Системные заболевания соединительной ткани. Феномен Артюса
IV - клеточно-опосредованный	ГЗТ	Т-лимфоциты	Сенсибилизация Т-лимфоцитов. Активация клеточно-опосредованного цитолиза с участием Т-киллеров и фагоцитов	Кожно-аллергические пробы. Контактная аллергия. Белковая аллергия замедленного типа

Лабораторная диагностика аллергии при аллергических реакциях I типа основана на выявлении суммарных и специфических реагинов (IgE, IgG₄) в сыворотке крови. При аллергических реакциях II типа в сыворотке крови определяют цитотоксические антитела (антиэритроцитарные, антилейкоцитарные, антитромбоцитарные). При аллергических реакциях III типа в сыворотке крови выявляют иммунные комплексы. Для диагностики аллергических реакций IV типа используют кожно-аллергические пробы, которые широко применяют в диагностике инфекционных и паразитарных болезней и микозов, сопровождающихся аллергизацией макроорганизма (туберкулез, лепра, бруцеллез, туляремия и др.).

9.7. Особенности противовирусного иммунитета

Основными факторами, обеспечивающими противовирусный иммунитет, являются специфические антитела, Т-киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц.

Специфические противовирусные антитела способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом, внутриклеточные структуры прижизненно для них недоступны. Антитела нейтрализуют вирусную частицу, препятствуя ее адсорбции на клетке-мишени, инфицированию и генерализации процесса, и обеспечивают иммунный фагоцитоз «маркированных» вирусных частиц. Специфические антитела также связывают вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые попадают в межклеточную среду, и секреты после разрушения зараженных вирусами клеток.

Клетки, инфицированные вирусом и приступившие к его репликации, экспрессируют (представляют) вирусные белки на поверхности цитоплазматической мембраны, что служит сигналом для активации Т-киллеров. Последние специфически распознают клетки макроорганизма, зараженные вирусом, и уничтожают их.

Мощным противовирусным действием обладает интерферон. Он не влияет непосредственно на внеклеточный и внутриклеточный вирус, а, адсорбируясь на мембране клеток, индуцирует ферментные системы, подавляющие синтез компонентов вируса.

Напряженность противовирусного иммунитета оценивают преимущественно в серологических тестах - по нарастанию титра специфических антител в парных сыворотках в процессе болезни. Иногда определяют концентрацию интерферона в сыворотке крови.

9.8. Особенности противогрибкового иммунитета

Антигены грибов имеют относительно низкую иммуногенность, они практически не индуцируют антителообразование, но стиму-

лируют клеточное звено иммунитета. Основными действующими факторами *противогрибкового иммунитета* являются Т-киллеры и фагоциты, которые осуществляют антителозависимый лизис грибов.

При микозах наблюдается аллергизация макроорганизма. Кожные и глубокие микозы сопровождаются, как правило, реакцией ГЗТ (реакция IV типа) на антигены грибов. Грибковые поражения слизистых оболочек дыхательных и мочеполовых путей вызывают аллергизацию по типу ГНТ (реакция I типа). Напряженность противогрибкового иммунитета оценивают по результатам кожно-аллергических проб с грибковыми аллергенами.

9.9. Особенности иммунитета при протозойных инфекциях

Противопаразитарный иммунитет изучен недостаточно. Известно, что паразитарная инвазия сопровождается формированием в макроорганизме гуморального и клеточного иммунитета. В крови определяются специфические антитела классов *M* и *G*, которые чаще всего не обладают протективным действием. Активируется звено Т-киллеров, что проявляется усилением аллергизации макроорганизма - реакции ГЗТ (реакция IV типа) на протозойные антигены и усиливается фагоцитоз.

Напряженность противопаразитарного иммунитета оценивают в серологических тестах по титру специфических антител и в кожно-аллергических пробах с протозойными антигенами.

Глава 10. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

10.1. Иммунный статус

Иммунный статус - это структурное и функциональное состояние иммунной системы индивидуума, определяемое комплексом клинических и лабораторных иммунологических показателей.

Иммунный статус (иммунный профиль, иммунореактивность) характеризует способность организма данного конкретного индивидуума к иммунному ответу на определенный антиген в данный момент времени.

Оценку иммунного статуса проводят в клинике при трансплантации органов и тканей, при аутоиммунных и других иммунопатологических заболеваниях, тяжелых аллергиях, онкологических, инфекционных и многих соматических болезнях.

Для заключения о состоянии иммунной системы необходимо Руководствоваться: 1) данными общего клинического обследования

ния; 2) состоянием факторов неспецифической резистентности; 3) показателями гуморального иммунитета; 4) показателями клеточного иммунитета; 5) результатами дополнительных тестов.

Данные общего клинического обследования включают жалобы пациента, анамнез, описание клинического состояния. Заканчиваются клинические исследования общим анализом крови, в том числе определением абсолютного числа лимфоцитов и фагоцитов.

Для *оценки состояния факторов неспецифической резистентности* выявляют состояние системы фагоцитоза и комплемента. Иногда при необходимости определяют содержание интерферона и лизоцима. Функциональную активность фагоцитов определяют по их подвижности, адгезии, способности к поглощению бактерий, дегрануляции клеток, внутриклеточному киллингу и образованию активных форм кислорода. С этой целью используют такие тесты, как фагоцитарный индекс, НСТ-тест (нитросиний тетразол), хемилюминесценцию и др. Для оценки системы комплемента обычно проводят титрование в реакции гемолиза.

Гуморальное звено иммунитета оценивают по содержанию иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови, титру специфических антител, ГНТ, количеству В-лимфоцитов в периферической крови, их бласттрансформации под действием 5-клеточных митогенов и др.

Состояние *клеточного звена иммунитета* определяют по количеству Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови, бласттрансформации Т-лимфоцитов под действием Т-клеточных митогенов, содержанию гормонов тимуса, уровню секретируемых цитокинов, а также кожным пробам с аллергенами. Для проведения кожных проб используют аллергены, к которым в норме должна быть сенсibilизация у большинства людей (например, проба Манту с туберкулином).

В качестве *дополнительных тестов* для оценки иммунного статуса можно использовать определение бактерицидности сыворотки крови, титрование комплемента, содержание С-реактивного белка, ревматоидных факторов и других аутоантител в сыворотке крови.

Таким образом, оценку иммунного статуса проводят на основании результатов большого числа лабораторных тестов. Некоторые тесты сложны для исполнения, требуют дорогостоящих реагентов и лабораторного оборудования, а также высокой квалификации персонала, выполняются только в немногих лабораториях. Поэтому по рекомендации академика Р. В. Петрова все тесты разделены на 1-й и 2-й уровни. К тестам 1-го уровня отнесены основные показатели состояния иммунной системы, причем эти тесты могут быть выполнены в любой клинической иммунологической лаборатории и достаточны для первичного выявления лиц с иммунопатологией. Для более точной диагностики выявленных отклонений в состоянии иммунной системы используют тесты 2-го уровня,

которые выполняют в специализированных иммунологических лабораториях.

Тесты для оценки иммунного статуса

Тесты 1-го уровня

Определение количества и морфологии лимфоцитов в периферической крови (абс., %)
Определение субпопуляций *T*- и *B*-лимфоцитов по CD-антигенам или в реакции *E*- и *EA* С-розеткообразования
Определение сывороточных иммуноглобулинов
Определение фагоцитарной активности лейкоцитов
Кожные тесты
Рентгенография, рентгеноскопия лимфоидных органов, а также других внутренних органов (прежде всего легких) в зависимости от клинических показаний

Тесты 2-го уровня

Гистохимический анализ лимфоидных органов
Анализ поверхностных маркеров мононуклеарных клеток с использованием моноклональных антител
Бласттрансформация *T*- и *B*-лимфоцитов
Определение цитотоксичности
Определение активности ферментов, ассоциированных с иммунной недостаточностью
Определение синтеза и секреции цитокинов
Определение гормонов тимуса
Анализ респираторного взрыва фагоцитов
Определение компонентов комплекта
Анализ смешанных клеточных культур

В случае выявления отклонений от нормы показателей иммунного статуса назначают иммунокорректирующую терапию.

10.2. Патология иммунной системы

Нарушения иммунной системы организма человека могут проявляться в виде реакций гиперчувствительности (ГНТ и ГЗТ), аутоиммунных процессов, а также иммунодефицитных состояний.

О *гиперчувствительности* или аллергии речь идет в тех случаях, когда чрезмерно сильная иммунная реакция вызывает изменения в организме человека. Встречаются также патологические состояния, при которых иммунные реакции направлены на собственные структуры организма (*аутоиммунные реакции*), вызывая развитие аутоиммунных заболеваний. Нарушения иммунного ответа при неполноценном развитии и созревании иммунокомпетентных клеток приводят к возникновению *иммунодефицитных состояний*. Клетки иммунной системы подвержены также малигнизации, приводящей к лимфопролиферативным заболеваниям.

Имунодефицитные состояния - нарушения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов им-

мунного ответа. Различают *первичные* или *врожденные* и *вторичные* или *приобретенные* иммунодефициты. К *первичным* иммунодефицитам отнесены состояния, при которых нарушение иммунных механизмов (продукции антител, функции лимфоцитов и др.) вызвано генетическими дефектами. В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта различают гуморальные, клеточные и комбинированные иммунодефициты. Они могут быть связаны с недостаточностью фагоцитоза, системы комплемента, с нарушениями в гуморальном (В-система) или клеточном (Т-система) звене иммунитета, либо обусловлены их комбинацией. Врожденные иммунодефицитные синдромы и болезни встречаются довольно редко. Причины их - повреждение генома в эмбриональном периоде.

Клиническая картина иммунодефицитов различной этиологии весьма сходна. Иммунодефицитные состояния не имеют каких-либо характерных клинических симптомов и обычно проявляются в виде инфекционных осложнений, гематологических нарушений, желудочно-кишечных расстройств, аутоиммунных процессов, образования опухолей, аллергических реакций, врожденных пороков развития.

Недостаточность гуморального иммунитета проявляется в виде дисгаммаглобулинемии и агаммаглобулинемии, причиной которых являются нарушение синтеза иммуноглобулинов или их ускоренный распад. При агаммаглобулинемии в крови больных отсутствуют иммуноглобулины или их количество резко уменьшено, что ведет к снижению антитоксического, антибактериального и других видов гуморального иммунитета. Дисгаммаглобулинемия связана с дефицитом одного из классов иммуноглобулинов или их комбинированным дефицитом.

Недостаточность клеточного иммунитета обусловлена нарушением функциональной активности Т-клеток. Поскольку Т-лимфоциты влияют на функциональную активность В-клеток, то Т-клеточный иммунодефицит, как правило, бывает комбинированным, т. е. затрагивает и В-систему иммунитета. У таких больных нарушены противовирусный, противогрибковый, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет. Дети с Т-клеточным иммунодефицитом, как правило, умирают в раннем (реже в подростковом) возрасте от тяжелой рецидивирующей оппортунистической инфекции или злокачественных опухолей.

Комбинированные иммунодефициты развиваются при сочетании нарушений Т- и В-звеньев иммунной системы - это наиболее тяжело протекающие иммунодефициты. Для них характерны частые бактериальные и вирусные инфекции, микотические поражения, что уже в раннем возрасте приводит к летальному исходу.

Вторичные иммунодефициты в отличие от первичных наблюдаются у лиц с нормально функционировавшей от рождения им-

мунной системой и обусловлены ее повреждениями в результате различных причин. Они могут возникать в следующих случаях: после перенесенных инфекций (особенно вирусных) и инвазий; при ожоговой болезни, уремии, опухолях; нарушении обмена веществ и истощении; при тяжелых травмах, обширных хирургических операциях, особенно проводимых под общим наркозом; в результате медикаментозных воздействий (лекарственные); при облучении, действии неблагоприятных экологических факторов, при старении. К вторичным иммунодефицитам относится синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Диагноз иммунодефицитов ставят на основании данных анамнеза, проявления клинических симптомов (наличие оппортунистической инфекции, аллергии, опухолей, состояние лимфатических узлов, пороки развития) и по результатам оценки иммунного статуса. При вторичных иммунодефицитах может страдать как *B*-, так и *T*-система иммунитета, а также естественные факторы резистентности организма, но они, как правило, переходящи и поддаются иммунокоррекции и лечению.

Аллергические болезни. Реакции гиперчувствительности как одна из форм иммунного реагирования в норме направлены на локализацию и устранение антигена, оказавшегося в организме, однако при определенных условиях они становятся ведущими звеньями патогенеза некоторых заболеваний. Речь идет об аллергиях как следствии повышенной и извращенной реактивности в отношении определенных чужеродных веществ - аллергенов.

Аллергические реакции по механизму подразделяют на четыре типа, важных с клинической точки зрения. Следует отметить, что в ходе заболевания различные типы аллергических реакций могут сочетаться или же переходить один в другой.

Реакции I типа (анафилактические). Анафилаксия представляет собой иммунную реакцию, для возникновения которой необходимы специфические цитотфильные антитела и клетки-мишени. Анафилаксия может проявляться в виде местной (на коже и слизистых оболочках) или системной (анафилактический шок) реакции. У человека анафилактические реакции возникают в виде приступов бронхиальной астмы, сенной лихорадки, крапивницы, реакции на укусы ос и пчел.

Реакции II типа (гуморальные цитотоксические) опосредованы антителами к поверхностным антигенам клетки или связанными с клеточной поверхностью антигенами. Антитела, участвующие в цитотоксических реакциях, специфичны к детерминантам клеточной мембраны и адсорбируются на поверхности клеток крови. Подобным действием обладают молекулы некоторых лекарственных препаратов (*лекарственная аллергия*). Следствием этого могут быть гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Реакции III типа (иммунокомплексные) опосредованы иммунными комплексами, отложение которых происходит в тканях, на эндотелии сосудов, базальных мембранах клубочков почек и в клетках кожи. Иммунные агрегаты могут обладать токсическим действием. Благодаря активации комплемента в местах отложения иммунных комплексов высвобождаются биологически активные медиаторы - анафилотоксины, которые, повышая проницаемость сосудов, способствуют развитию воспаления. К этому типу реакций относят васкулиты, гломерулонефриты, феномен Артюса и сывороточную болезнь.

Реакции IV типа (опосредованные T-лимфоцитами) протекают в виде аллергических реакций замедленного типа (ГЗТ). ГЗТ обусловлены антигенами, которые стимулируют преимущественно T-лимфоциты, и вызывают благодаря этому формирование в основном клеточного иммунитета. К ним относятся антигены бактерий, грибов, вирусов, простейших, гельминтов, чужеродных тканей (трансплантатов), природные и синтетические лекарственные препараты, пищевые красители. При этом реакцию вызывают малые дозы аллергенов, особенно при внутрикожном введении.

Морфологические изменения при ГЗТ имеют воспалительный характер и проявляются через 24-48 часов. Типичным примером служит туберкулиновая реакция. Внутрикожное введение туберкулина сенсibilизированному индивидууму вызывает покраснение и отек на месте инъекции, достигающие максимума через 24-48 часов с момента введения аллергена. Образуется плотная гиперемизированная папула с некрозом в центре. Некротизированная ткань отторгается, оставляя после себя изъязвление, которое медленно заживает.

Введение лекарственных препаратов или даже просто контакт с некоторыми химическими веществами может вызвать ГЗТ. Типичный пример - контактная экзема, которую вызывают синтетические моющие средства, соединения хрома, никеля, ртути, многие консерванты и медикаменты.

Аутоиммунные болезни. Болезни, обусловленные образованием аутоантител (см. разд. 9.5) относят к *аутоиммунным*. Механизм аутоиммунных болезней связан с цитотоксическим поражением клеток различных органов специфическим комплексом «аутоантиген - аутоантитело». Он лежит в основе аутоиммунных болезней крови и кроветворной системы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, пернициозная анемия, нарушение свертываемости крови), печени (хронический гепатит, цирроз), эндокринных желез (тиреоидит Хашимото, сахарный диабет), нервной системы (энцефалит), соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), желудочно-кишечного тракта (язвенный колит).

Иммунокоррекция. Для нормализации нарушенной функции иммунной системы применяют *иммунокоррекцию с помощью иммуно-*

модуляторов. Цель иммунокоррекции - восстановление способности организма к иммунному ответу; в основном это сводится к активации или подавлению по показаниям активности иммунной системы. Например, для создания иммунитета к возбудителям инфекционных болезней иммунную систему активируют с помощью вакцин, а пассивный иммунитет создают введением сывороток или иммуноглобулинов.

При аллергических состояниях и некоторых иммунопатологических процессах необходимо подавить иммунную систему, поэтому применяют *иммунодепрессанты*, которые также используют при трансплантации органов и тканей. Для активации или супрессии (подавления) иммунной системы проводят иммунокоррекцию, применяя специфические и неспецифические препараты и методы воздействия.

Клиническая иммунология располагает разнообразным и обширным арсеналом средств и способов для иммунокоррекции первичных и вторичных иммунодефицитов с целью активации (иммуностимуляторы) и подавления (иммунодепрессанты) иммунной системы. К ним относятся антигены, иммуноглобулины направленного действия, иммуномодуляторы, гормоны, адьюванты.

10.3. Реакции антиген - антитело и их практическое применение

Иммунные (серологические) реакции используют при диагностических и иммунологических исследованиях у больных, а также у здоровых людей. Диагностические серологические реакции - это различные варианты взаимодействия антитела и антигена, при которых один из ингредиентов неизвестен. Серологический метод позволяет определить уровень антител в сыворотке крови больного с помощью известных антигенов, что помогает установлению диагноза болезни.

При выделении микроба от больного проводят идентификацию возбудителя путем изучения его антигенных свойств с помощью иммунных диагностических сывороток, содержащих специфические антитела. Это так называемая *серологическая идентификация* микроорганизмов. Серологические методы исследования применяют также для определения различных БАВ, групп крови, тканевых и опухолевых антигенов, иммунных комплексов, рецепторов клеток.

В микробиологии и иммунологии нашли широкое применение Реакции агглютинации, преципитации, нейтрализации, реакции с Участием комплемента, с использованием меченых антител и антигенов (радиоиммунологический, иммуноферментный, иммунофлюоресцентный методы). Все перечисленные реакции различаются по Регистрируемому эффекту и технике постановки, однако все они

основаны на реакции взаимодействия антигена с антителом и применяются для выявления как антител, так и антигенов.

Реакция *in vitro* между антигеном и антителом проходит две фазы - специфическую и неспецифическую. В *специфическую фазу* происходит быстрое специфическое связывание активного центра антитела с соответствующей детерминантой антигена. Затем наступает *неспецифическая фаза*, которая развивается более медленно и требует присутствия электролитов и оптимального рН среды. Внешне неспецифическая фаза может проявляться разнообразными физическими явлениями, видимыми невооруженным глазом, например, образованием хлопьев (феномен агглютинации) или преципитата в виде помутнения и т.д.

Реакция агглютинации (РА) - простая по постановке реакция, при которой происходит связывание антителами (*агглютининами*) корпускулярных антигенов (*агглютиногенов*) - бактерий, эритроцитов и других клеток в присутствии электролита (изотонического раствора хлорида натрия). РА проявляется образованием хлопьев или осадка. Ее используют в двух направлениях: для определения антител в сыворотке крови больных, например, при бруцеллезе (реакции Райта, Хеддлсона), брюшном тифе и паратифах (реакция Видаля), а также для идентификации возбудителя, выделенного от больного.

Имеются различные варианты реакции агглютинации: развернутая, ориентировочная, непрямая.

Для определения у больного антител ставят *развернутую реакцию агглютинацию*: к разведениям сыворотки крови больного в электролите добавляют взвесь убитых микробов (*диагностикум*) и через несколько часов инкубации при 37 °С отмечают наибольшее разведение (титр) сыворотки, при котором произошла агглютинация, т.е. образовался осадок.

Если необходимо идентифицировать возбудитель, выделенный от больного, ставят *ориентировочную реакцию агглютинации*, применяя диагностические антитела, т.е. проводят серотипирование возбудителя. Ориентировочную реакцию проводят на предметном стекле: к капле диагностической иммунной сыворотки добавляют чистую культуру возбудителя, выделенного от больного. Учет реакции проводят через 1-5 мин по изменению прозрачности, связанному с образованием хлопьев, состоящих из комплексов «антиген-антитело». Затем ставят развернутую реакцию агглютинации с возбудителем, выделенным от больного.

Обязательным условием при постановке развернутой и ориентировочной реакций агглютинации является контроль антигена и антитела. Для этого вместо одного из указанных ингредиентов в реакции используют изотонический раствор хлорида натрия. Учет РА проводят в том случае, если в контролях не наблюдается агглютинации (отрицательный контроль).

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА) основана на использовании эритроцитов (или латекса) с адсорбированными на их поверхности антигенами или антителами. Эритроцитарные антигенные диагностикумы используются для выявления антител в сыворотке больных. Эритроцитарные диагностикумы с адсорбированными антителами позволяют выявить в исследуемом материале антигены. В случае положительной РНГА происходит склеивание и выпадение эритроцитов на дно пробирки или ячейки в виде фестончатого осадка. При отрицательной реакции на дне образуется плотный круглый осадок с ровными краями.

Реакцию агглютинации используют для определения у людей групп крови, а также для выявления антирезусных антител.

Реакция преципитации - это формирование и осаждение (выпадение в осадок) комплекса растворимого молекулярного антигена (*преципитиногена*) со специфическими антителами (*преципитинами*) в присутствии электролита.

Осадок комплекса антиген - антитело называется *преципитатом*. Реакцию проводят в пробирках, нанося (наслаивая) растворенный в электролите антиген на иммунную сыворотку. При оптимальном соотношении антигена и антител на границе этих двух растворов образуется непрозрачное кольцо преципитата (**реакция кольцепреципитации**). Если в качестве антигенов в реакции кольцепреципитации используют прокипяченные и профильтрованные водные экстракты органов или тканей, то такая реакция называется **реакцией термопреципитации** (реакция Асколи при сибирской язве).

Широкое распространение получили разновидности реакции преципитации в полужидком геле агара или агарозы: *двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез*.

Реакция нейтрализации. Антитела иммунной сыворотки способны нейтрализовать повреждающее действие микробов или их токсинов на чувствительные клетки и ткани. Это связано с блокадой микробных антигенов антителами, т. е. их **нейтрализацией**.

Реакцию нейтрализации (РН) проводят путем введения смеси «антиген-антитело» животным или в чувствительные тест-объекты (культуру клеток, эмбрионы). При отсутствии у животных или в тест-объектах повреждающего действия говорят о нейтрализующем Действии иммунной сыворотки и, следовательно, о специфичности взаимодействия комплекса «антиген - антитело».

Реакцию нейтрализации токсина антитоксином проводят также *in vitro* (в пробирке). Внешне эта реакция проявляется феноменом флоккуляции, т.е. помутнением и выпадением хлопьев в пробирке раствора, содержащего смесь токсина и антитоксина. Феномен Флоккуляции является специфической реакцией и его используют

При производстве антитоксических сывороток для определения степени активности и силы их действия.

Реакция опсонизации происходит за счет антител - опсоинов, содержащихся в нормальных и иммунных сыворотках, изменяющих микроорганизмы и подготавливающих их к более интенсивному фагоцитированию. Под влиянием опсоинов происходит изменение поверхности микробных тел, в частности их электрического потенциала, вследствие чего они легко подвергаются фагоцитозу.

Степень активности опсоинов выражают опсоническим индексом, который представляет собой отношение фагоцитарного показателя иммунной сыворотки к фагоцитарному показателю нормальной сыворотки. Фагоцитарным показателем называется частное от деления числа микробов, поглощенных 100 фагоцитами, на число фагоцитов. Вычисление опсонического индекса производится по специальной формуле, дающей точный результат. Показатель опсонического индекса должен быть больше 1.

$$\text{Опсонический индекс} = \frac{\text{Фагоцитарный показатель иммунной сыворотки}}{\text{Фагоцитарный показатель нормальной сыворотки}} > 1$$

Реакции с участием комплемента основаны на активации (связывании) комплемента комплексом «антиген-антитело» (реакция лизиса, связывания комплемента, радиального гемолиза и др.).

Реакция (феномен) лизиса - растворение бактерий, эритроцитов и других клеток под действием антител (*лизинов*) в присутствии комплемента. Лизины, растворяющие бактерии, называют бактериолизинами, а реакцию (феномен) - бактериолизом. По аналогии с этим, лизины, растворяющие эритроциты, называют гемолизинами, лейкоциты - лейкоцидинами (феномен цитолиза). В реакциях лизиса используют консервированный комплемент - сыворотку крови морской свинки.

Реакция связывания комплемента (РСК) основана на том, что при образовании комплекса «антиген-антитело» к нему присоединяется комплемент. Если же комплекс «антиген-антитело» не образуется, то комплемент остается свободным. РСК проводят в две фазы: 1-я фаза - инкубация смеси, содержащей антиген + антитело + комплемент; 2-я фаза (индикаторная) - выявление в смеси свободного комплемента путем добавления к ней гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, содержащей гемолизина (антитела к ним). Гемолизины получают иммунизацией кроликов эритроцитами барана. В 1-й фазе реакции при образовании комплекса «антиген - антитело» происходит связывание им комплемента, и тогда во 2-й фазе гемолиз сенсibilизированных гемолизином эритроцитов не произойдет (реакция положительная). Если антиген и антитело не соответствуют друг другу, комплемент останется свободным. Во 2-й фазе он присоединится к комплексу «эритроцит-гемолизин» и вызовет гемолиз эритроцитов (феномен «лаковой крови») - реакция отри-

цательная. РСК применяют для диагностики многих инфекционных болезней, вызванных спирохетами, риккетсиями и вирусами (в частности, реакция Вассермана при сифилисе).

К реакциям, в которых участвует комплемент, относится *реакция радиального гемолиза* для определения активности комплемента, гемолитической сыворотки и антител в сыворотке крови у больных гриппом, краснухой, клещевым энцефалитом, а также *реакция иммунного прилипания* - активация системы комплемента корпускулярными антигенами (бактериями, вирусами), обработанными иммунной сывороткой.

Реакции с использованием меченых антител или антигенов. Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) - метод Кунса - основана на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, мечеными флюорохромами, способны светиться в УФ-лучах люминесцентного микроскопа.

Бактерии в мазке, обработанные такой специфической сывороткой, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета. Различают три основные разновидности метода: прямой, непрямой, с комплементом. Реакция Кунса является методом экспресс-диагностики для выявления антигенов микробов или определения антител.

Имуноферментный анализ (ИФА) - метод выявления антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом-меткой (пероксидазой хрена, β -галактозидазой или щелочной фосфатазой).

Наиболее распространен твердофазный ИФА - вариант иммунологического теста, когда один из компонентов иммунной реакции (антиген или антитела) сорбирован на твердом носителе, например, в лунках микропанелей из полистирола.

ИФА применяют для диагностики бактериальных вирусных и паразитарных инфекций, в частности, для диагностики ВИЧ-инфекции, гепатита, а также определения гормонов, ферментов, лекарственных препаратов и других биологически активных веществ.

Радиоиммунологический анализ (РИА) - высокочувствительный метод, основанный на реакции «антиген - антитело» с применением антигенов или антител, меченных одним из радионуклидов (^{125}I , ^{14}C , ^3H , ^{51}Cr). После их взаимодействия отделяют образовавшийся радиоактивный иммунный комплекс и определяют его радиоактивность в соответствующем счетчике (γ - или P -излучение): интенсивность излучения прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул антигена и антител.

РИА применяют для выявления антигенов микробов, определения гормонов, ферментов, лекарственных веществ и иммуноглобулинов, а также иных веществ, содержащихся в исследуемом материале. Метод представляет определенную экологическую опасность из-за присутствия радиоактивной метки.

Иммуноблоттинг - высокочувствительный тест, основанный на сочетании электрофореза и одного из иммунологических методов (ИФА или РИА).

Антиген выделяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, затем переносят из геля (блотт-пятно) на нитроцеллюлозную мембрану и проявляют с помощью ИФА. *Иммуноблоттинг* используют как диагностический метод при ВИЧ-инфекции и др.

10.4. Иммунопрофилактика, иммунотерапия и иммунодиагностика болезней человека

Иммунопрофилактика и *иммунотерапия* занимаются разработкой средств и методов специфической профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней, сопровождающихся иммунными нарушениями или возникающих в результате нарушения функций иммунной системы.

Иммунобиологические препараты. Для иммунопрофилактики, иммунотерапии и иммунодиагностики разработано и используется более тысячи различных средств, объединенных в группу иммунобиологических препаратов. По современной классификации (А.А. Воробьев), к иммунобиологическим препаратам относятся:

- препараты, получаемые из живых или убитых микробов и микробных продуктов, используемые для специфической профилактики или лечения (вакцины, анатоксины, фаги, пробиотики, эубиотики);
- иммуноглобулины и иммунные сыворотки от иммунизированных животных и человека или полученные методами генной инженерии (моноклональные антитела);
- иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики иммунодефицитов различной этиологии (интерлейкины, интерфероны, гормоны тимуса, миелопептиды, фактор некроза опухолей, ростовые факторы, мурамилдипептид, левамизол, циклоспорин, синтетические вещества супрессивного или иммуностимулирующего действия, адьюванты, антимаболиты, гормоны);
- диагностические препараты для выявления антител и антигенов, постановки кожных проб при аллергиях и иммунопатологических состояниях, определения сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток, факторов неспецифической резистентности организма (комплемент, интерферон, лизоцим), индикации и идентификации микробов в объектах внешней среды, в санитарии и промышленной микробиологии.

Основное назначение профилактических и лечебных иммунобиологических препаратов с учетом их патогенетического действия состоит в: активации деятельности иммунной системы; подавле-

нии (супрессии) иммунных процессов; нормализации работы отдельных звеньев иммунной системы.

10.5. Вакцины

К наиболее распространенным и широко применяющимся иммунобиологическим препаратам относят вакцины. Раздел иммунопрофилактики, занимающийся их разработкой и использованием, называют *вакцинологией*.

Применение вакцин - наиболее эффективный и экономически выгодный способ борьбы с инфекционными болезнями. Благодаря вакцинации побеждены многие опасные, угрожающие всему человечеству эпидемические болезни: ликвидирована на Земле натуральная оспа, резко снижены массовые заболевания полиомиелитом, дифтерией, корью, коклюшем, столбняком, бруцеллезом, туляремией, сибирской язвой, клещевым энцефалитом, бешенством. Большие надежды на вакцинопрофилактику возлагаются для ограничения эпидемий, вызванных ВИЧ-инфекцией, а также вирусных гепатитов, краснухи, паротита, малярии. Вакцины относятся к сложным иммунобиологическим препаратам. В их состав, кроме активного начала - антигена, входят его стабилизаторы, вещества, активизирующие действие антигена (так называемые адьюванты), а также консерванты.

Современная классификация вакцин по своей природе, принципам и способам изготовления предложена А.А. Воробьевым в 1991 г. (табл. 10.1). Все вакцины можно разбить на две большие группы - живые и неживые (или убитые, инактивированные).

Таблица 10.1

Классификация вакцин по природе и принципам изготовления

Живые	Неживые (убитые, инактивированные)	
	Корпускулярные	Молекулярные
Аттенуированные Дивергентные Генно-инженерные (векторные)	Цельноклеточные Цельновирюнные Субклеточные Субвирионные	Биосинтетические Химически синтезированные Генно-инженерные

Живые вакцины содержат **аттенуированные** (ослабленные) *штаммы* бактерий и вирусов. К таким вакцинам относятся туляремиальная, сибиреязвенная, чумная, бруцеллезная, гриппозная, коревая, полиомиелитная, паротитная.

Оспенная и туберкулезная вакцины созданы на основе **дивергентных** (общих, сходных с возбудителем) *штаммов*. Так, вирус

натуральной оспы, поражающий человека, имеет общие антигены с вирусом оспы коров, поэтому последний применяют со времен Дженнера в качестве вакцины для профилактики натуральной оспы человека. Туберкулезная вакцина (БЦЖ), используемая для прививок против туберкулеза человека, содержит аттенуированный штамм возбудителя туберкулеза крупного рогатого скота, имеющий общие антигены с возбудителем туберкулеза человека.

В последние годы появились живые вакцины, созданные на основе *рекомбинантных штаммов* бактерий и вирусов.

Живые вакцины, не обладающие патогенностью, но сохранившие специфическую антигенность, при введении в организм вызывают так называемый *вакцинальный процесс*. Этот процесс заключается в размножении в организме вакцинного штамма и воздействии его на иммунокомпетентные клетки. Результатом этого является формирование специфического иммунитета к возбудителю данной инфекционной болезни.

Убитые вакцины представляют собой выращенную культуру бактерий или вирусов, убитую тем или иным способом. Для инактивации культуры возбудителя используют физические (нагревание, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация) или химические (формалин, спирт, фенол) методы. В результате инактивации бактерии и вирусы полностью теряют жизнеспособность, но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства.

Убитые вакцины можно разделить на две большие группы: *корпускулярные* (коклюшная, против гриппа, бешенства, клещевого энцефалита, герпеса) и *молекулярные вакцины* (анатоксины столбнячный, дифтерийный, ботулинический и др.).

Адьюванты - группа веществ, обладающих свойством повышать иммуногенность при добавлении их к антигенам и вакцинам. К адьювантам относятся различные по природе и физико-химическим свойствам вещества: гель гидрата окиси или фосфата алюминия, липиды, эмульгаторы, полимерные соединения (мурамилдипептид, поливинилпирролидон, полисахариды бактерий), вещества, вызывающие местную воспалительную реакцию (сапонины) и др.

Рекомбинантные вакцины (препараты, полученные при культивировании рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов) - новейшее достижение генной инженерии и молекулярной иммунологии. В настоящее время получены рекомбинантные штаммы кишечной палочки, вируса осповакцины, дрожжевых клеток со встроенными в их геном генами патогенных микробов, в результате чего они приобретают способность продуцировать их антигены.

Имеются рекомбинантные штаммы кишечной палочки и дрожжей, продуцирующие антигены вирусов кори, полиомиелита, гриппа, бешенства, гепатитов *A* и *B*, ВИЧ, антигены бактерий бруцеллеза, туляремии, сифилиса, антигены простейших (плазмодия маля-

рии). При культивировании таких рекомбинантных штаммов они, в соответствии с заданной генетической программой, синтезируют **антигены возбудителей**, которые затем выделяют из культуральной **жидкости** и на их основе конструируют молекулярные вакцины.

В ближайшее время будут завершены разработки молекулярных генно-инженерных вакцин против ВИЧ, малярии, кори и др.

Ассоциированные вакцины используют для одновременной иммунизации против нескольких инфекций, их называют *поливакцинами*.

Ассоциированные вакцины широко применяют в практике для иммунизации против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС - **убитая коклюшная вакцина** в ассоциации с дифтерийным и столбнячным анатоксином), против столбняка, газовой гангрены и ботулизма (секстаанатоксин, представляющий сорбированные на гидроксид алюминия столбнячный, ботулинические типов *A, B, E* и гангренозные перфрингенс и нови-анатоксины), против полиомиелита (живая вакцина, составленная из трех аттенуированных штаммов вируса I, II и III типов). Уже находит применение живая ассоциированная вакцина против кори, паротита и краснухи.

Применение ассоциированных вакцин значительно упростило схемы вакцинации и практическую реализацию календаря прививок при проведении массовой иммунопрофилактики.

Схема применения вакцин. В нашей стране в соответствии с *календарем прививок*, утвержденным государственными органами, проводится *обязательная вакцинация* против туберкулеза, полиомиелита, кори, коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита *B*. В календаре указаны схемы и сроки прививок с момента рождения и в определенные периоды жизни каждого человека. Вакцинация против оспы отменена в связи с глобальной ликвидацией этой болезни на Земле.

Введение вакцин может вызывать *побочные* (нежелательные) *общие и местные реакции*: повышение температуры тела, недомогание, отек и воспалительную реакцию на месте введения вакцины. Эти реакции не представляют опасности для здоровья человека и называются *вакцинальными*, частота и интенсивность их регламентированы инструкциями для каждой вакцины.

В то же время имеются *противопоказания* к вакцинации, предусмотренные инструкциями и обязательно учитываемые при ее проведении.

Бактериофаги относят к иммунобиологическим препаратам, в которых в качестве активного начала используются вирусы бактерий, вызывающие лизис и инактивацию последних.

Бактериофаги применяют для профилактики и лечения ряда бактериальных, чаще всего кишечных инфекций (холера, брюшной тиф, дизентерия). Препарат назначают перорально, а в случаях раневых инфекций (газовая гангрена, стафилококковые) им орошают раны.

Лечебный и профилактический эффект бактериофагов умеренный, поэтому они используются в комплексе с другими лечебными и профилактическими препаратами. Их применяют также в диагностике бактериальных инфекций с целью фаготипирования возбудителя болезни.

10.6. Эубиотики

Эубиотики - иммунобиологические препараты, используемые в медицинской практике для профилактики и лечения дисбактериозов.

Они представляют собой живую культуру непатогенных бактерий, относящихся к нормальным представителям микрофлоры человека. Эубиотики получают путем выращивания бактерий на искусственных питательных средах, концентрирования, сушки, стандартизации и изготовления готовой формы в виде порошка или таблеток.

В эубиотиках чаще всего присутствуют наиболее распространенные в организме человека бактерии: кишечная палочка, бифидумбактерии, лактобациллы или их комбинации. Отсюда препараты эубиотиков имеют названия «колибактерин», «бифидумбактерин», «лактобактерин», «бификол».

10.7. Иммуноглобулины и иммунные сыворотки

Иммуноглобулины и иммунные сыворотки - препараты, содержащие готовые антитела, используемые при необходимости экстренного создания иммунитета, а также для лечения уже развивающейся инфекции.

Иммунные сыворотки получают от иммунизированных животных (*гетерологичные сыворотки*), а также от переболевших и вакцинированных людей (*гомологичные сыворотки*). *Гетерологичные сыворотки* готовят гипериммунизацией чаще всего лошадей, путем многократного введения животным больших доз антигена. На пике антителообразования у иммунных животных забирают кровь, освобождают ее от форменных элементов и фибрина, фильтруют и стандартизируют по концентрации антител (антитоксинов, агглютининов, вируснейтрализующих антител), содержанию белка и другим свойствам. Полученная таким образом нативная иммунная сыворотка содержит много балластных белков и имеет относительно низкую концентрацию антител. Поэтому из нее выделяют иммуноглобулины путем очистки и концентрирования их ферментативным способом в сочетании с диализом (метод «Диаферм»), осаждением спиртом на холоде, хроматографией или иными спо-

собами. Иммуноглобулины содержат меньше балластного белка и имеют более высокую концентрацию антител.

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

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины подразделяются на *антитоксические* (сыворотки против дифтерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены), *антибактериальные* (сыворотки, содержащие антитела к возбудителям брюшного тифа, дизентерии, чумы, коклюша) и противовирусные (коревая, гриппозная, антирабическая).

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины создают пассивный иммунитет практически сразу же после их введения. Он сохраняется при введении гомологичных сывороток до 1—1,5 месяцев, а при введении гетерологичных сывороток - до 10-20 суток. Иммунные сывороточные препараты вводят, как правило, внутримышечно в больших дозах и как можно раньше после вероятного инфицирования. Разработаны препараты и для внутривенного введения. Перед инъекцией сывороточных препаратов, как гетерологичных, так и гомологичных, обязательна постановка внутрикожной пробы на чувствительность (сенсбилизацию) к препарату. В случае выявления повышенной чувствительности к препарату для профилактики развития анафилактического шока его вводят дробно (метод Безредко).

10.8. Иммуномодуляторы

К иммуномодуляторам относятся различные вещества химической и биологической природы, которые влияют на иммунокомпетентные клетки (*T*-, *B*-, *A*-системы) и их кооперативное взаимодействие, а также на течение иммунологических процессов, активируя, подавляя или нормализуя их. В зависимости от этого иммуномодуляторы делят на три группы: а) иммуностимуляторы; б) иммуносупрессоры; в) средства иммунозаместительной терапии.

Действие иммуномодуляторов может быть специфическим и неспецифическим. Иммуномодуляторы по происхождению делят на гетерологичные и гомологичные. К *гомологичным (эндогенным)* относят природные, вырабатываемые самим организмом вещества, участвующие в естественном процессе осуществления и регулирования иммунных процессов. Ими являются вырабатываемые в организме человека так называемые регуляторные пептиды: интерлейкины, интерфероны, миелопептиды, гормоны тимуса, фактор некроза опухолей.

К *гетерологичным иммуномодуляторам* принадлежат различные по природе, источникам получения и принципам действия

на иммунную систему вещества, которые, однако, не являются естественными, т. е. свойственными организму человека. Гетерологичные иммуномодуляторы действуют на иммунокомпетентные клетки (*T*-, *B*-, *A*-системы), течение биологических и биохимических процессов организма, активируя или подавляя функцию клеток или процессов, что в конечном итоге отражается на функции иммунной системы в целом. К ним относятся некоторые антибиотики (циклоспорин *A*), такие химические вещества, как левамизол и мурамилдипептид (фармакологический препарат ликопид), левакадин, нуклеинат натрия, полисахариды и ЛПС микробного происхождения (пирогенал, продигиозан, сальмазан), а также антилимфоцитарная сыворотка, подавляющая активность лимфоцитов, и гормоны (адренкортикостероидные), оказывающие общеспецифическое действие на иммунную систему.

Иммуномодуляторы применяют при нарушениях функции иммунной системы той или иной этиологии: при первичных и вторичных иммунодефицитах, онкологических заболеваниях, аллергиях, иммунопатологических процессах, при трансплантации органов и тканей, инфекционных болезнях. Выбор того или иного иммуномодулятора определяется характером нарушения иммунной системы, а также механизмом и направленностью действия иммуномодулятора.

10.9. Диагностические препараты

Многие *диагностические препараты* относятся к иммунобиологическим препаратам, поскольку их действие основано на иммунологических принципах и реакциях. Эти препараты, системы и наборы широко используют для диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, индикации и идентификации бактерий, вирусов, грибов и простейших, для определения иммунного статуса, аллергических и иммунопатологических расстройств, иммунологической совместимости тканей, иммунных взаимоотношений матери и плода.

В соответствии с целевым назначением диагностических препаратов они содержат те или иные специфические иммунореагенты (антигены, антитела, аллергены, иммуномодуляторы, факторы естественного иммунитета), которые используют для выявления объекта исследования в определенных реакциях или тест-системах. Эффект реакции в соответствии с характером иммунореагентов и механизмам взаимодействия реагентов регистрируют по физическим (мутность), химическим (изменение цветности) или клиническим (симптомы и проявления) показателям. Перечень иммунологических реакций, используемых для диагностики, приведен в гл. 10.

На основе перечисленных иммунологических реакций созданы сотни современных диагностических систем, с помощью которых диагностируют инфекционные (ВИЧ-инфекции, грипп, брюшной тиф, чума, холера, хламидиоз, вирусные гепатиты) и неинфекционные (онкологические, аллергические, иммунопатологические) болезни.

В последнее время интенсивно разрабатываются *биосенсоры* - системы точного и быстрого регистрирования физических (температура, излучение), химических (появление нового химического вещества) или биологических эффектов, которые возникают в результате взаимодействия антигенов и антител между собой.

Глава 11. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

11.1. Классификация микробов по степени их биологической опасности. Номенклатура микробиологических лабораторий

Всю работу с микробами проводят в лабораториях, которые в зависимости от основных задач могут быть научно-исследовательскими, диагностическими или производственными.

Лаборатория - это учреждение, выполняющее экспериментальные, контрольные или аналитические исследования. В системе здравоохранения имеются: 1) клиничко-диагностические лаборатории общего или специального (биохимическая, бактериологическая, иммунологическая, цитологическая) типа, входящие в состав больниц, поликлиник, диспансеров и других лечебно-профилактических учреждений; 2) бактериологические лаборатории санитарно-эпидемиологических станций (СЭС); 3) санитарно-бактериологические лаборатории СЭС; 4) санитарно-химические лаборатории СЭС; 5) специализированные лаборатории (особо опасных инфекций).

Углубление знаний о природе микробов и разделение инфекций на бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные, хламидийные, риккетсиозные отражается и на специфике работы микробиологических лабораторий. В настоящее время лаборатории, как правило, специализированы и работают с той или иной группой микробов. Все работы с вирусами проводят в вирусологических лабораториях, оснащенных соответствующим оборудованием и использующих специальные методы исследования. Существуют бактериологические, микологические и протозоологи-

ческие лаборатории. Специализированный характер приобретают и бактериологические лаборатории, в которых работа концентрируется на определенных группах бактерий (риккетсиозные, туберкулезные, лептоспирозные, анаэробные). Иммунологические исследования проводят в иммунологических лабораториях, хотя отдельные виды исследований могут выполняться и в микробиологических лабораториях (например, серодиагностика инфекционных болезней).

С патогенными микробами работают в специально оборудованных лабораториях, обеспечивающих такие режим работы и технику безопасности, которые исключают возможность заражения персонала и «утечку» микробов за пределы лаборатории.

В соответствии с делением микробов на группы по степени биологической опасности лаборатории также делят на категории. По номенклатуре ВОЗ выделяют три категории микробиологических лабораторий: 1) базовые (основные или общего типа), которые в связи с конкретными особенностями работы могут быть оборудованы различными защитными устройствами; 2) режимные (изолированные), или лаборатории удержания; 3) лаборатории особого режима (максимально изолированные), или лаборатории максимального удержания.

Безопасность работ в лабораториях всех категорий обеспечивается выполнением распорядка и правил работы в них, требований к лабораторным помещениям и их оснащению, наличием соответствующего оборудования, медицинским наблюдением за состоянием здоровья сотрудников, обучением персонала технике безопасности.

11.2. Санитарно-техническое оснащение лабораторий

Требования к лабораторным помещениям. Помещения базовой лаборатории должны быть достаточно просторными, стены, потолок и пол иметь гладкую поверхность, легко моющуюся, непроницаемую для жидкостей и устойчивую к дезинфектантам. Необходимо предусмотреть хорошую освещенность для всех видов работы в лаборатории, исключить блики стен, оборудования и мебели. Поверхности рабочих столов должны быть водонепроницаемыми, устойчивыми к дезинфектантам, кислотам, щелочам, органическим растворителям и умеренному нагреванию, а пространство под столами и между мебелью легко доступно для уборки. Шкафы для хранения расходных материалов - достаточно вместимыми, чтобы исключить загромождение рабочих столов и проходов.

Для длительного хранения материалов оборудуют помещение вне рабочей зоны лаборатории. Каждая лаборатория оснащается

водопроводом и раковинами. Двери должны быть оснащены смотровыми стеклами и соответствовать противопожарным требованиям. В лаборатории обязательно наличие автоклава для обеззараживания отходов. Вне рабочей зоны лаборатории предусматривают помещения для хранения верхней одежды и личных вещей сотрудников, а также для принятия пищи, питья.

К механической вентиляции базовой лаборатории специальные требования не предъявляются, но на форточках и окнах необходимо смонтировать сетки для защиты от насекомых. Обязательно оборудование для безопасной работы и хранения радионуклидов, сжатых и сжиженных газов, горючих жидкостей. Предусматриваются системы противопожарной безопасности и защиты электросетей и приборов, аварийный душ и приспособления для промывания глаз. Выделяют и оснащают помещение для оказания первой медицинской помощи.

Требования к лабораторному оборудованию. Оборудование базовой лаборатории должно ограничивать или предупреждать контакт микробиолога с инфекционным материалом. Его изготавливают из прочных материалов, непроницаемых для жидкостей, устойчивых к коррозии, без заусениц и острых краев. Каждую лабораторию обязательно оснащают микроскопом, автоклавом, термостатами, сушильными и стерилизационными шкафами, аппаратом для свертывания сыворотки, дистиллятором, центрифугами, лабораторными весами, рН-метром, фотоэлектрокалориметром (ФЭК), магнитной мешалкой, моечной ванной.

В некоторых кабинетах оборудуют боксы и вытяжные шкафы. В число обязательных помещений входят лаборатории кишечных, капельных инфекций, санитарно-бактериологическая, серологическая, а также вспомогательные помещения: средоварня, моечная, стерилизационная (чистая и грязная), регистратура, кладовые, санузел для сотрудников, виварий. В лабораториях с пунктами для микробиологического обследования людей дополнительно оборудуют приемную, процедурную, помещения для забора материала. Располагают помещения так, чтобы «грязный» и «чистый» потоки не перекрещивались и не соприкасались.

В режимных лабораториях соблюдаются те же требования, которые предусмотрены для лабораторий общего типа. Кроме того, эта лаборатория отделена от тех помещений здания, где передвижение сотрудников не ограничивается. Отверстия и щели в полу, стенах и потолке герметизируют. Устройства для мытья рук снабжаются приспособлениями для открывания воды ножной педалью или локтем, окна закрывают и герметизируют. Входные двери в лабораторные помещения должны быть самозакрывающимися и запираются на замок.

При оснащении режимных лабораторий оборудованием руководствуются рекомендациями, разработанными для базовых ла-

бораторий, с тем дополнением, что вся работа с инфекционным материалом проводится в защитных боксах.

В режиме максимально изолированных лабораторий существует ряд особенностей для обеспечения строгой биологической безопасности персонала, населения и окружающей среды. В лабораторию входят и выходят из нее через санитарный пропускник. При входе обязательно полное переодевание в специальную одежду, при выходе перед переодеванием - санитарная обработка (душ, дезинфектанты) персонала. Автономная вентиляция во всех рабочих помещениях поддерживает разрежение воздуха. Выброс воздуха из вытяжной вентиляции осуществляется только через стерилизующие бактериальные фильтры. Все отходы лаборатории подвергают обеззараживанию. Стерилизацию отработанных материалов в лаборатории проводят путем автоклавирования в проходных автоклавах, расположенных между рабочей и вспомогательной зонами. Лаборатория должна быть оснащена специальной канализацией, чтобы все жидкие отходы накапливались в емкости и только после обеззараживания сливались в общую канализацию. Сотрудники лаборатории от инфекционного материала изолируют с помощью защитных боксов 3-го класса и пневмокостюмов с избыточным давлением внутри.

Правила работы в микробиологической лаборатории:

- запрещение работ с пипеткой при помощи рта, приема пищи, курения, хранения пищи, применение косметических средств в рабочих помещениях;
- проведение дезинфекции рабочих поверхностей не реже одного раза в день и после каждого попадания на них заразного материала;
- мытье рук после работы с заразным материалом, животными и перед уходом из лаборатории;
- проведение работ таким образом, чтобы свести к минимуму возможность образования аэрозоля;
- обеззараживание всех инфицированных материалов перед выбросом или повторным использованием;
- помещение заразного материала, предназначенного к уничтожению вне лаборатории, в прочные непромокаемые контейнеры, которые надежно закрывают перед удалением из лаборатории;
- запрещение использования лабораторной спецодежды и средств индивидуальной защиты вне лаборатории;
- дезинфицирование всех инфицированных предметов;
- применение очков или других средств для защиты глаз и лица от брызг или образующихся при работе частиц;
- допуск в рабочую зону только лиц, предупрежденных о потенциальной опасности и выполнивших специальные требования (например, иммунизация).

11.3. Принципы микробиологической диагностики инфекционных болезней

Лабораторная диагностика инфекционных болезней человека основана на обнаружении в организме больного микроба, вызвавшего болезнь, микробных антигенов или продуктов **жизнедеятельности** (токсинов и др.).

Материалом для исследования служат кровь, гной, моча, мокрота ликвор, кал, рвотные массы, промывные воды и ткань (биопсия от живого организма или аутопсия от трупа). В некоторых случаях на исследование берут объекты окружающей среды: воздух, воду, **пищевые продукты**, смывы.

При взятии материала для микробиологического исследования необходимо соблюдать *следующие правила*. Количество материала должно быть достаточным для проведения исследования и при необходимости его повторения. Материал берут по возможности в начальном периоде болезни, так как именно в этот период возбудители выделяются чаще, их больше, они имеют более типичную локализацию. Материал должен быть взят до начала антимикробной химиотерапии или через определенный промежуток времени после введения антибактериального препарата, необходимый для его выведения из организма. Материал берут непосредственно из очага инфекции или исследуют соответствующее отделяемое (гной, мочу, желчь и др.) в момент наибольшего содержания в нем возбудителя.

Необходимо исключить возможность контаминации материала нормальной флорой больного и микробами окружающей среды, для чего создают асептические условия при адекватном доступе к источнику инфекции. Следует предупредить попадание в материал антимикробных препаратов (дезинфектантов, антисептиков, антибиотиков). Любой клинический материал должен рассматриваться как потенциально опасный для человека, поэтому при его заборе, хранении, транспортировке и обработке необходимо соблюдать все правила биологической безопасности.

Транспортировку материала в лабораторию следует проводить в максимально короткие сроки, соблюдая температурный режим, чтобы исключить гибель неустойчивых видов микроорганизмов, или помещать его в специальные транспортные среды. К материалу прилагают сопроводительный документ, содержащий основные сведения, необходимые для проведения микробиологического исследования (фамилия, имя и отчество больного, номер истории болезни, клинический диагноз и т. д.).

В процессе транспортировки материал следует оберегать от действия света, тепла, холода, от механических повреждений, чтобы исключить гибель микробов и контаминацию материала постоянной микрофлорой. Лучше всего доставлять материал в специ-

альных металлических изотермических контейнерах, которые легко очищать и обеззараживать.

Микробиологическая диагностика включает в себя пять методов: микроскопический, микробиологический (культуральный), биологический, серологический и аллергический.

Микроскопический метод - приготовление микроскопических препаратов (нативных или окрашенных простыми или сложными способами) из исследуемого материала и их изучение с применением различных видов микроскопической техники (световая, темнопольная, фазово-контрастная, люминесцентная, электронная и др.). В бактериологии этот метод называют *бактериоскопическим*, в вирусологии - *вирусоскопическим*.

Микробиологический (культуральный) метод - посев исследуемого материала на питательные среды с целью выделения и идентификации чистой культуры возбудителя. В бактериологии культуральный метод получил название бактериологического, в микологии - микологического, в протозоологии - протозоологического.

Биологический метод (экспериментальный, или биопроба) - заражение исследуемым материалом чувствительных лабораторных животных. Его используют для выделения чистой культуры возбудителя, определения типа токсина и активности антимикробных химиотерапевтических препаратов.

Серологический метод - определение специфических антител в сыворотке крови больного. С этой целью используют серологические реакции.

Аллергологический метод заключается в выявлении инфекционной аллергии (ГЗТ) на диагностический микробный препарат-аллерген. С этой целью ставят кожные аллергические пробы с соответствующими аллергенами.

Особое значение приобретают методы *экспресс-диагностики*, которые позволяют поставить микробиологический диагноз в течение короткого промежутка времени (от нескольких минут до нескольких часов) с момента доставки исследуемого материала в лабораторию. К этим методам относятся РИФ, ИФА, РИА, ПЦР, газовая хроматография и др.

В вирусологии методы лабораторной диагностики вирусных инфекций имеют свою специфику, учитывая особенности биологии вирусов. Используют три метода лабораторной диагностики: вирусоскопический, вирусологический и серологический.

Вирусоскопический метод заключается в обнаружении вируса в исследуемом материале под микроскопом. Чаще всего используют электронный микроскоп, реже люминесцентный. Световая микроскопия из-за ничтожно малых размеров вирусов практически не применяется, с ее помощью можно выявить внутриклеточные вирусные включения (тельца Пашена, Гварниери и др.).

Вирусологический метод заключается в заражении исследуемым материалом лабораторных животных, куриных эмбрионов или культуры клеток, индикации вируса и его последующей иденти-

Особенностью *серологического метода* в вирусологии является исследование парных сывороток. Первую сыворотку берут у больного в начале болезни, хранят при температуре 4-8°C, а вторую сыворотку берут через 10-14 дней. Сыворотки исследуют одновременно. О болезни свидетельствует сероконверсия, т.е. нарастание титра антител во второй сыворотке по сравнению с первой. Диагностически значимой является сероконверсия в 4 раза и выше.

11.4. Принципы иммунологической диагностики болезней человека

Иммунодиагностика - раздел иммунологии, изучающий и разрабатывающий методы диагностики инфекционных и неинфекционных болезней.

Иммунологическая диагностика основана на определении антигенов или антител в реакции «антиген - антитело», а также характерных для некоторых болезней изменений показателей неспецифической резистентности и факторов специфической резистентности (иммунитета).

Помимо антигенов и антител, выявляемых иммунологическими методами, для подтверждения диагноза оценивают иммунный статус в целом или отдельные его показатели, такие как состояние фагоцитоза, уровень комплемента, интерферона, количественные и качественные показатели клеточного звена иммунитета (*T*- и *B*-лимфоцитов), иммунорегуляторных белков.

Несмотря на вариабельность иммунологических показателей в норме, оценка иммунного статуса в клинике имеет важное значение при трансплантации органов и тканей, для выявления иммунологической недостаточности и контроля за эффективностью иммуномодулирующей терапии, при назначении лечения (оперативное вмешательство, облучение и др.).

Часть II. СПЕЦИАЛЬНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Глава 12. ВОЗБУДИТЕЛИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Кишечные инфекции относятся к наиболее распространенным инфекционным болезням, характеризующимся единым механизмом заражения (фекально-оральным или оральным) и различными путями передачи (водным, пищевым, контактно-бытовым). Большинство возбудителей кишечных инфекций относится к бактериям (семейство *Enterobacteriaceae*) и вирусам (род *Enterovirus*).

12.1. Возбудители бактериальных кишечных инфекций

12.1.1. Возбудители эшерихиозов

Эшерихиозами называют инфекционные болезни, возбудителем которых является *Escherichia coli*.

Различают энтеральные (кишечные, эпидемические) и парентеральные эшерихиозы. *Энтеральные эшерихиозы* - острые инфекционные болезни, характеризующиеся преимущественным поражением ЖКТ. Они протекают в виде вспышек, возбудителями являются диареогенные штаммы *E.coli*. *Парентеральные эшерихиозы* - болезни, вызываемые условно-патогенными штаммами *E.coli* - представителями нормальной микрофлоры толстой кишки. При этих болезнях возможно поражение любых органов.

Характеристика возбудителя. *E.coli* - мелкие грамотрицательные палочки с закругленными концами (рис. 12.1). В мазках они располагаются беспорядочно, не образуют спор, перитрихи. Некоторые штаммы имеют микрокапсулу, пили.

E. coli не требовательна к питательным средам и хорошо растет на простых средах (МПБ, МПА). Для диагностики эшерихиозов широко используют дифференциально-диагностические среды с лактозой - Эндо.

E. coli обладает соматическим *O*-, жгутиковым *H*- и поверхностным *K*-антигенами. Каждый из них неоднороден: *O*-антиген имеет более 170 вариантов, *K*-антиген - более 100, *H*-антиген - более 50.

Все штаммы *E.coli* образуют эндотоксин, обладающий энтеротропным, нейротропным и пирогенным действием. Некоторые диареогенные эшерихии продуцируют экзотоксин, действующий ана-

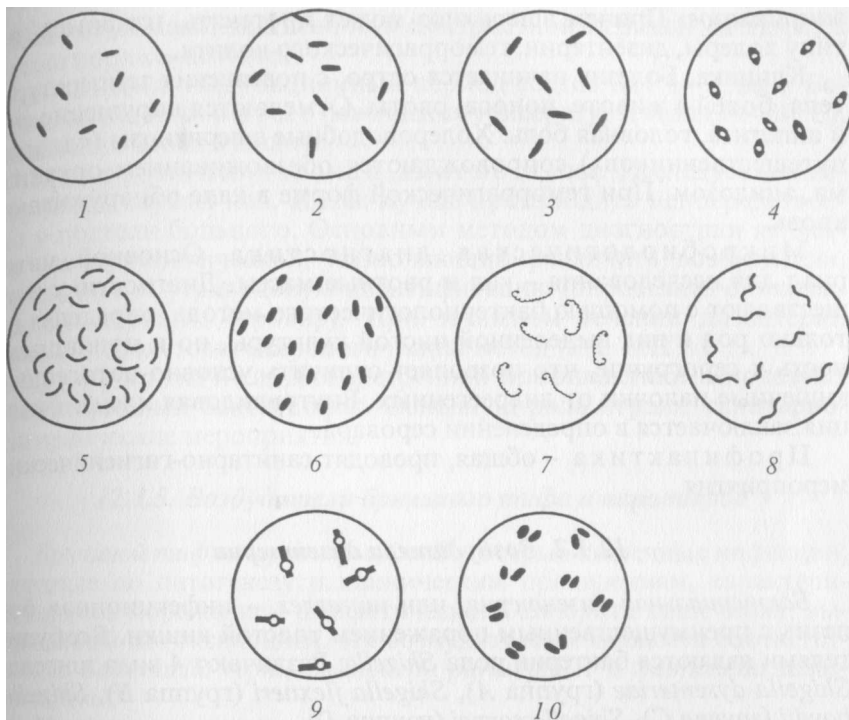


Рис. 12.1. Бактерии-возбудители кишечных инфекций:

- 1 - эшерихии; 2 - шигеллы; 3 - сальмонеллы; 4 - иерсинии; 5 - вибрионы; 6 - бруцеллы; 7 - лептоспиры; 8 - кампилобактерии; 9 - клостридии ботулизма; 10 - листерии

логично экзотоксину холерного вибриона и вызывающий значительное нарушение водно-солевого обмена.

E. coli - представитель нормальной микрофлоры толстой кишки. Данные микроорганизмы выполняют много полезных функций: являются антагонистами патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий и грибов рода *Candida*. Кроме того, они участвуют в синтезе витаминов группы *B*, *E* и *K*, частично расщепляют клетчатку.

Однако *E.coli* может причинить и вред человеку. Штаммы, обитающие в толстой кишке и являющиеся условно-патогенными, могут попасть за пределы ЖКТ и при снижении иммунитета и их накоплении стать причиной гнойно-воспалительных болезней (циститов, холециститов, коли-сепсиса и др.). Эти болезни называют **парентеральными эшерихиозами**.

Диареогенные штаммы *E. coli*, которые попадают в организм извне могут вызывать вспышки **энтеральных** (эпидемических)

эшерихиозов. Причем эшерихиоз может протекать, например, по типу холеры, дизентерии, геморрагического колита.

Клиника. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, болей в животе, поноса, рвоты. Отмечаются нарушение сна и аппетита, головная боль. Холероподобные эшерихиозы («диарея путешественников») сопровождаются обезвоживанием организма, ацидозом. При геморрагической форме в кале обнаруживают кровь.

Микробиологическая диагностика. Основным материалом для исследования - кал и рвотные массы. Диагностику осуществляют с помощью бактериологического метода, определяя не только род и вид выделенной чистой культуры, но и принадлежность к серогруппе, что позволяет отличить условно-патогенные кишечные палочки от диареогенных. Внутривидовая идентификация заключается в определении серовара.

Профилактика - общая, проводят санитарно-гигиенические мероприятия.

12.1.2. Возбудители дизентерии

Бактериальная дизентерия, или *шигеллез*, - инфекционная болезнь с преимущественным поражением толстой кишки. Возбудителями являются бактерии рода *Shigella*. Различают 4 вида шигелл: *Shigella dysenteriae* (группа *A*), *Shigella flexneri* (группа *B*), *Shigella boydii* (группа *C*), *Shigella sonnei* (группа *D*).

Характеристика возбудителя. Шигеллы - мелкие грамотрицательные палочки с закругленными концами (см. рис. 12.1). В мазке из чистой культуры они располагаются беспорядочно, не образуют спор и не имеют жгутиков. Шигеллы хорошо растут на простых питательных средах, однако чаще для их культивирования используют среды обогащения, например, селенитовый бульон.

Все шигеллы образуют эндотоксин, обладающий энтеротропным, нейротропным и пирогенным действием. Кроме того, *S. dysenteriae* (серовар 1) выделяет экзотоксин, который обуславливает более тяжелое течение дизентерии.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные люди и бактерионосители. Механизм заражения фекально-оральный. Пути передачи могут быть различными: пищевой путь (чаще с молочными продуктами), водный, контактно-бытовой.

Патогенез. Шигеллы через рот попадают в ЖКТ и достигают толстой кишки. Проникают внутрь клеток, размножаются, в результате чего эти клетки погибают. В стенке кишечника образуются изъязвления, на месте которых затем формируются рубцы. Кровь из образовавшихся язвочек попадает в кал. Под действием экзотоксина наблюдаются более выраженное нарушение водно-

левого обмена, деятельности центральной нервной системы, а также поражение почек.

Клиника. Инкубационный период составляет 1-7 дней. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела (38-39°C), появления болей в животе,

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом служит кал. Посев лучше производить непосредственно у постели больного. Основным методом диагностики является бактериологический, позволяющий различать возбудители, проводить внутривидовую идентификацию (определить биохимический вариант, серовар). При затяжном течении дизентерии **можно** использовать серологический метод (РА, РИГА).

Профилактика. Для экстренной профилактики используют дизентерийный бактериофаг. Основную роль играют санитарно-гигиенические мероприятия.

12.1.3. Возбудители брюшного тифа и паратифов

Брюшной тиф и паратифы А и В - острые кишечные инфекции, сходные по патогенезу и клиническим проявлениям, характеризующиеся поражением лимфатического аппарата кишечника, выраженной интоксикацией. Их возбудителями являются соответственно *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi А* и *Salmonella schottmuelleri*.

Характеристика возбудителя. Сальмонеллы - грамстригательные палочки с закругленными концами, которые в мазках располагаются беспорядочно (см. рис. 12.1), не образуют споры, имеют микрокапсулу, перитрихи.

Они неприхотливы и растут на простых питательных средах. Элективной средой для сальмонелл является, например, желчный бульон.

Сальмонеллы имеют *о*- и *Н*-антигены. Каждый вид обладает определенным набором антигенов. В настоящее время известно более 2 500 видов сальмонелл.

Эпидемиология. Брюшной тиф и паратиф *А* - антропонозные инфекции; источником заболевания являются больные люди и бактерионосители. Источником паратифа *В* могут быть также сельскохозяйственные животные. Механизм заражения - фекально-оральный. Среди путей передачи инфекции преобладает водный, реже встречаются алиментарный и контактно-бытовой

Патогенез. Возбудители попадают в организм через рот, достигают тонкой кишки, в ее лимфатических образованиях размножаются и затем оказываются в крови (стадия бактериемии).

С током крови они разносятся по всему организму, внедряясь в паренхиматозные органы (селезенку, печень, почки, костный мозг).

При гибели бактерий в этих органах освобождается эндотоксин,

вызывающий выраженную интоксикацию. Из желчного пузыря, где сальмонеллы могут длительно (даже в течение всей жизни) сохраняться, они вновь попадают в те же лимфатические образования тонкой кишки. В результате повторного поступления сальмонелл в кишечник может развиваться аллергическая реакция, проявляющаяся в виде воспаления, а затем некроза лимфатических образований. Сальмонеллы выводятся из организма с мочой и калом.

Клиника. Клинически брюшной тиф и паратифы неразличимы. Болезнь обычно начинается остро: повышается температура тела, появляется слабость, утомляемость; нарушаются сон и аппетит. Для брюшного тифа характерны помутнение сознания, бред, галлюцинации, сыпь. Очень тяжелыми осложнениями болезни являются прободение стенки кишки, перитонит, кишечное кровотечение, возникающие в результате некроза лимфатических образований тонкой кишки.

Микробиологическая диагностика. Исследуют кровь, мочу, кал, желчь, сыворотку крови. Основным методом диагностики - бактериологический. Используют также серологический метод (РПГА, реакцию агглютинации Видаля).

Профилактика. Применяют брюшно-тифозную химическую и брюшно-тифозную спиртовую вакцину, обогащенную *Vi*-антигеном. Для экстренной профилактики используют брюшнотифозный бактериофаг.

12.1.4. Возбудители сальмонеллезов

Сальмонеллез - острая кишечная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ. Возбудителями являются многочисленные бактерии из рода *Salmonella*.

Эпидемиология. Основной источник болезни - домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи) и птицы (куры, утки, гуси и др.). Носителями сальмонелл могут быть и другие представители фауны: мыши, голуби, черепахи, устрицы, тараканы и др. Реже источниками болезни являются люди - больные и бактерионосители. Механизм заражения - фекально-оральный. Основной путь передачи инфекции - пищевой. Факторами передачи могут быть мясо животных (*S. typhimurium*) и птиц, инфицированное при жизни животного или при его обработке, а также яйца птиц (*S. enteritidis*).

Патогенез. Сальмонеллы проникают в организм человека через рот, достигают тонкой кишки, где и развивается патологический процесс. Происходит размножение и гибель сальмонелл с освобождением эндотоксина, который вызывает диарею и нарушение водно-солевого обмена.

Клиника. Болезнь характеризуется повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, поносом, болями в животе. Как правило,

продолжительность болезни составляет 7 дней. В некоторых случаях наблюдается молниеносная токсическая форма, приводящая к смерти.

Микробиологическая диагностика. В качестве основного материала для исследования используют рвотные массы, кал, промывные воды желудка. Применяют бактериологический и серологический методы (РА, РПГА) диагностики.

12.1.5. Возбудители кишечного иерсиниоза и псевдотуберкулеза

Кишечный иерсиниоз - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся в первую очередь поражением ЖКТ, тенденцией к генерализации с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Возбудитель кишечного иерсиниоза - *Yersinia enterocolitica*.

Характеристика возбудителя. *Y. enterocolitica* характеризуется полиморфизмом: может иметь форму либо палочки с закругленными концами, либо овоидную с биполярным окрашиванием. Спор не имеет, иногда образует капсулу. Неприхотлив, растет на простых питательных средах.

Бактерии имеют O- и H-антигены, у некоторых штаммов обнаружен K-антиген. По O-антигену различают более 30 серогрупп.

Y. enterocolitica образует эндотоксин, сходный с эндотоксином других энтеробактерий, а также инвазивный белок и белки, препятствующие фагоцитозу. Адгезивная активность иерсиний связана с пилиями и белками наружной мембраны.

Эпидемиология. Бактерии *Y. enterocolitica* широко распространены в природе, их выделяют от многих видов животных и птиц.

Источниками болезни для человека являются в основном крысы, мыши, обитающие в овощехранилищах, сельскохозяйственные животные и птицы, очень редко - человек. Механизм заражения иерсиниозом фекально-оральный, основным путем передачи является алиментарный: болезнь может возникнуть при употреблении фруктов, овощей, молока, мяса. Но возможны также контактный (при контакте людей с больными животными) и водный пути передачи.

Патогенез. Возбудитель попадает в организм через рот, в нижних отделах тонкой кишки (в илеоцекальном углу) прикрепляется к эпителию слизистой оболочки, внедряется в эпителиальные клетки, вызывая воспаление. Под действием токсинов усиливается перистальтика кишечника и возникает диарея. У людей со сниженным иммунитетом могут развиваться сепсис, септикопиемия с образованием вторичных гнойных очагов в мозге, печени и селезенке.

Клиника. Клиническая картина иерсиниоза разнообразна как по тяжести (от бессимптомной до тяжелой форм), так и по кли-

ническим проявлениям. Различают гастроэнтероколитическую, аппендикулярную и септическую формы. Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела до 38-39 °С, признаков общей интоксикации, рвоты, болей в животе, поноса. Затем появляется другая симптоматика (в зависимости от формы болезни). Течение достаточно продолжительное.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кал, моча, кровь, цереброспинальная жидкость, удаленный аппендикс. Основной метод диагностики - бактериологический. В качестве вспомогательного применяют серологический метод (РПГА).

Профилактика заключается в соблюдении санитарно-гигиенических правил, особенно при хранении и приготовлении пищи.

12.1.6. Возбудитель холеры

Холера - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена и интоксикацией. Это особо опасная, карантинная инфекция. Возбудителями холеры являются *Vibrio cholerae*. Внутри вида *V. cholerae* различают два основных биовара - *biovar cholerae classic* и *biovar eitor*.

Характеристика возбудителя. Холерный вибрион - граммотрицательная изогнутая палочка (см. рис. 12.1). Он не образует спор, не имеет капсулы, монотрих и чрезвычайно подвижен.

V. cholerae очень неприхотлив: растет на простых средах - 1 %-й щелочной пептонной воде, щелочном агаре; эти среды являются для него элективными. Особенностью *V. cholerae* является быстрый рост: пленка на поверхности жидкой среды образуется через 6-8 часов. Холерный вибрион имеет О- и Н-антигены, по строению О-антигена различают более 150 серогрупп *V. cholerae*. Только представители серогрупп О1 и О139 являются возбудителями холеры.

Возбудитель обладает большим набором разнообразных ферментов. Он образует эндотоксин и белковый экзотоксин - холероген. Последний вызывает гиперсекрецию воды и хлоридов в просвет кишечника, нарушение обратного всасывания натрия, в результате чего возникает диарея, приводящая к обезвоживанию организма.

Эпидемиология. Холера - антропонозная инфекция. Источником ее являются больные и бактерионосители. Механизм заражения фекально-оральный, среди путей передачи преобладает водный, однако возможны алиментарный и контактно-бытовой пути.

Патогенез. Вибрионы попадают через рот в желудок, достигают тонкой кишки, где размножаются, выделяя экзотоксин, нарушающий прежде всего водно-солевой обмен, в результате чего

развиваются резкое обезвоживание организма и ацидоз. При гибели вибрионов освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию.

Клиника. Болезнь развивается остро, с повышения температуры тела до 38-39°C, рвоты, поноса - признаков острого энтерита. Эта стадия продолжается 1-3 дня, и затем болезнь может закончиться (при легкой форме холеры) или перейти в следующую стадию - гастрозентерита (форма средней тяжести), когда усиливаются рвота и понос, и больной теряет много жидкости. Резкое обезвоживание приводит к нарушениям со стороны деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, к судорогам. Затем болезнь может перейти в третью стадию (тяжелая форма холеры) - холерного алгида, которая в 17% случаев заканчивается смертью.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат рвотные массы, кал, пищевые продукты, вода. Основным является бактериологический метод, с помощью которого идентифицируют возбудитель и осуществляют внутривидовую идентификацию (в частности, установление биовара). Для экспресс-диагностики холеры используют в основном РИФ.

Профилактика - выполнение санитарно-гигиенических и карантинных мероприятий. Для специфической профилактики, имеющей вспомогательное значение, применяют холерную убитую вакцину и холерную комбинированную вакцину.

12.1.7. Возбудитель кампилобактериоза

Кампилобактериоз - зоонозная бактериальная инфекция, вызываемая бактериями рода *Campylobacter*, с фекально-оральным механизмом передачи с преимущественным поражением пищеварительного тракта.

Характеристика возбудителя. Известно более 10 видов возбудителя, из них наибольшее значение в патологии человека имеют *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*.

Кампилобактеры - грамтрицательные извитые бактерии (см. рис. 12.1), имеющие характерную S-образную форму с одним или более завитком. В мазках из патологического материала часто располагаются попарно в виде «летающей чайки». При старении культуры переходят в кокковидную форму. Подвижные, имеют по одному жгутику на одном или обоих концах, капсулу и спору не образуют.

Растут на сложных питательных средах с добавлением крови, гемина, гидролизата белков, аминокислот, ростовых факторов и солей. Кампилобактерии имеют O- и H-антигены, по которым подразделяются на 60 сероваров.

Эпидемиология. Кампилобактериоз является зооантропонозом. Важнейший источник инфекции - сельскохозяйственные животные и домашние птицы, редко - человек. Болезнь распро-

странена повсеместно и составляет 5-14% всех диарей. Естественная восприимчивость людей высокая. Механизм передачи фекально-оральный, пути передачи - пищевой и водный. Случаи болезни регистрируются в течение всего года, но чаще в летне-осенние месяцы.

Патогенез и клиника. У человека кампилобактерии вызывают четыре группы заболеваний: диареи (энтероколиты), генерализованные (сепсис) и локальные внекишечные (менингиты, энцефалиты, эндокардиты) инфекции, гнойно-воспалительные заболевания новорожденных и заболевания ротовой полости.

Микробиологическая диагностика. Основана на выделении чистой культуры возбудителя из кала, рвотных масс, промывных вод из желудка посевом на кровяной или эритроцитный агар.

Для серологической диагностики используют РИФ, РА, РПГА, РСК. *Экспресс-диагностика* включает постановку РИФ со специфическими люминесцентными сыворотками.

Специфическая профилактика не разработана. Проводят противоэпидемические мероприятия, как при сальмонеллезах.

12.1.8. *Возбудитель хеликобактериоза*

Хеликобактериоз - хроническая инфекционная болезнь, которую вызывают бактерии рода *Helicobacter*. Характеризуется преимущественным поражением слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием стойкого воспаления, образованием язв.

Характеристика возбудителя. Описано восемь видов хеликобактерий. Наибольшее значение в патологии человека имеет *H. pylori*. Хеликобактерии - мелкие неспорообразующие грамотрицательные спиральную форму. При неблагоприятных условиях способны превращаться в кокковидную форму; подвижны - на одном из полюсов имеет от одного до шести жгутиков.

Хеликобактерии растут на сложных питательных средах с добавлением лошадиной или эмбриональной телячьей сыворотки, растворимого крахмала, активированного угля, низкомолекулярного гидролизата белков и др. Обладают широким набором факторов патогенности, важнейшим из которых считают секретиремый цитотоксин белковой природы, ответственный за повреждение клеток эпителия желудка.

Эпидемиология. Хеликобактериоз - это антропоноз или зооантропоноз. Источником инфекции, как правило, является инфицированный человек. Возбудитель передается фекально-оральным путем; наиболее вероятные факторы передачи - вода и пища. Возможно также заражение контактно-бытовым путем через загрязненные руки, предметы, со слюной, а также при разговоре и

кашле. Возможна передача возбудителя через медицинские инструменты (при эзофагогастродуоденоскопии и других видах инструментального исследования желудка и двенадцатиперстной кишки).

Установлено, что *H. pylori* является этиологическим фактором более чем 50% всех гастритов, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка.

Патогенез. Хеликобактерии вызывают интенсивную воспалительную реакцию в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с нарушением целостности эпителиального слоя и образованием микроабсцессов.

Клиника. Клинические проявления хеликобактериоза разнообразны. Можно выделить несколько типичных форм болезни: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома и лимфома.

Микробиологическая диагностика. Проводят микроскопию и бактериологические исследования (выделение чистой культуры и ее идентификация) биопсий, взятых при эндоскопии желудка и двенадцатиперстной кишки, а также определяют специфические антитела в сыворотке крови.

Специфическая профилактика не разработана.

12.1.9. Возбудители пищевых токсикоинфекций и интоксикаций

Пищевые токсикоинфекции - острые болезни, которые возникают в результате употребления пищи, инфицированной микробами. Характеризуются симптомами гастроэнтерита и нарушением водно-солевого обмена. В том случае, если для развития болезни достаточно попадания в организм с пищей лишь токсинов микробов, говорят о пищевых интоксикациях.

Этиология. Возбудителями острых пищевых токсикоинфекций являются условно-патогенные бактерии, чаще *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumoniae*, различные представители родов *Proteus*, *Vibrio* и др. К возбудителям пищевых интоксикаций относятся *Clostridium botulinum*, стафилококки и некоторые грибы.

Болезнь, вызываемая *C. botulinum*, по патогенезу и клинике отличается от интоксикаций, вызванных другими микробами, и описывается отдельно (см. разд. 12.1.12).

Характеристика возбудителей. По морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам все перечисленные выше бактерии являются типичными представителями соответствующих родов.

Патогенность возбудителей пищевых токсикоинфекций связана с эндо- и экзотоксинами, обладающими энтеротропным и нейротропным действием, а также с наличием капсулы, пилей у некоторых бактерий, с выработкой ферментов агрессии.

Возбудители пищевых токсикоинфекций обладают достаточно высокой устойчивостью к действию различных факторов окружающей среды и могут довольно длительно сохраняться в пищевых продуктах. Для их уничтожения обычно требуется длительная термическая обработка. Очень высокой резистентностью характеризуются спорообразующие бактерии - представители родов *Bacillus* и *Clostridium*.

Эпидемиология. Острые пищевые токсикоинфекции распространены повсеместно; заболеваемость увеличивается в теплое время года. Источником болезней могут быть животные и люди, выделяющие возбудителей с испражнениями.

Механизм заражения - фекально-оральный, путь передачи - алиментарный. К развитию пищевой токсикоинфекции или интоксикации может привести употребление самых различных продуктов. В мясе, рыбе могут содержаться, например, протей и клостридии. Молочные продукты (сметана, мороженое, крем) являются наиболее благоприятной питательной средой для стафилококков, но в этих же продуктах могут находиться и другие микробы. Нередко продукты, инфицированные микробами, внешне не отличаются от доброкачественных.

Патогенез. Особенностью пищевых токсикоинфекций является то, что их возбудители продуцируют токсины не только в организме человека, но и находясь в пищевых продуктах. Короткий инкубационный период пищевых токсикоинфекций объясняется тем, что пища, вызвавшая заболевание, кроме бактерий, уже содержит значительное количество токсина. Бактерии и их токсины попадают в организм человека через рот.

В результате действия освобождающегося при гибели бактерий эндотоксина повышается температура тела, появляются головная боль, слабость, недомогание, диарея, могут возникнуть нарушения деятельности сердечно-сосудистой, нервной систем и др. Экзотоксины приводят к более выраженному поражению ЖКТ и нарушению водно-солевого обмена.

Клиника. Болезнь начинается остро, с кратковременного повышения температуры тела, озноба, слабости. Затем **появляются** тошнота, рвота, боли в животе, понос. Как правило, болезнь продолжается 1-3 дня и заканчивается выздоровлением. Но возможны и молниеносные токсические формы, приводящие к летальному исходу.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются рвотные массы, промывные воды желудка, кал, остатки пищи. Для диагностики используют бактериологический метод.

Профилактика при острых пищевых токсикоинфекциях заключается в соблюдении санитарно-гигиенических норм при приготовлении пищи и хранении продуктов.

12.1.10. Возбудители бруцеллеза

Бруцеллез - инфекционная болезнь, характеризующаяся длительным течением, лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и других систем. Возбудителями являются представители рода *Brucella*.

Характеристика возбудителей. Бруцеллы - мелкие грам-отрицательные палочки овоидной формы (см. рис. 12.1). Не имеют спор, жгутиков, иногда образуют микрокапсулу. Они требовательны к питательным средам и растут на специальных средах (например, печеночных) медленно в течение 2-3 недель.

Бруцеллы образуют эндотоксин, обладающий высокой инвазивной активностью, а также гиалуронидазу. Их адгезивные свойства связаны с белками наружной мембраны.

Эпидемиология. Бруцеллез - зоонозная инфекция. Обычно источником ее являются крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, реже олени, лошади, собаки, кошки и другие животные. В России основной источник бруцеллеза (80% случаев) - овцы, выделяющие *B. melitensis*. Люди более восприимчивы к этому виду возбудителя. Значительно реже заражение происходит от коров (*B. abortus*) и свиней (*B. suis*). Больные люди не являются источником заражения. Оно может происходить при употреблении молочных продуктов, мяса.

Патогенез. Бруцеллы проникают в организм через слизистые оболочки или поврежденную кожу, попадают сначала в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. С током крови бактерии разносятся по всему организму и внедряются в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку, костный мозг). Там они могут длительное время сохраняться, а потом вновь попадать в кровь. При гибели бруцелл освобождается эндотоксин, вызывающий интоксикацию.

Клиника. Симптоматика болезни очень разнообразна: длительная лихорадка, озноб, потливость, боли в суставах, радикулиты, миозиты и т.д. В патологический процесс вовлекаются также сердечно-сосудистая, мочеполовая и другие системы. Часто болезнь приобретает затяжной характер.

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для исследования используют кровь, мочу, костный мозг. Основной метод диагностики - бактериологический. Применяют также серологический (реакции агглютинации Райта и Хедельсона, РПГА, РСК) и аллергологический (проба Бюрне) методы.

Профилактика в основном заключается в проведении санитарно-гигиенических мероприятий, в том числе пастеризации молока. По эпидемиологическим показаниям применяют живую бруцеллезную вакцину.

12.1.11. Возбудитель ботулизма

Ботулизм - острое инфекционное заболевание, характеризующееся интоксикацией организма с преимущественным поражением центральной нервной системы. Болезнь возникает в результате употребления пищевых продуктов, содержащих токсины *Clostridium botulinum*.

Характеристика возбудителя. *C.botulinum* - грамположительные палочки с закругленными концами, образуют субтерминально расположенные споры и имеют вид теннисной ракетки (см. рис. 12.1) или веретена (лат. *closter* - веретено). Строгий анаэроб. На кровяном агаре образует небольшие прозрачные колонии, окруженные зоной гемолиза. В высоком столбике сахарного агара колонии имеют вид пушинок или зерен чечевицы.

Различают семь сероваров возбудителя ботулизма: *A, B, C, D, E, F* и *G*. Наиболее распространены *A, B, E*.

C. botulinum выделяет экзотоксин, самый сильный из всех биологических ядов; он обладает нейротоксическим действием, устойчив к нагреванию (сохраняется в течение 10-15 мин при 100°C). Споры *C. botulinum* выдерживают кипячение в течение 3-5 часов.

Эпидемиология. Возбудитель ботулизма широко распространен в природе. Его обнаруживают в организме животных, рыб, ракообразных моллюсков, откуда он попадает в почву и воду. В почве *C. botulinum* долгое время сохраняется в виде спор и даже может размножаться. Из почвы возбудитель попадает в пищевые продукты, при наличии анаэробных условий размножается там и выделяет экзотоксин. Путь заражения ботулизмом - пищевой. Чаще всего фактором передачи этой инфекции являются консервы (как правило, домашнего приготовления) - грибные, овощные, мясные, рыбные. Иногда зараженные продукты внешне не отличаются от доброкачественных.

Патогенез. Ботулинический токсин, попадая с пищей в ЖКТ, связывается нервными клетками, в результате чего развивается паралич мышц гортани, глотки, дыхательных мышц. Это приводит к нарушению глотания и дыхания, наблюдаются также изменения со стороны органа зрения.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 6-24 часов до 2-6 дней и более. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь. В результате паралича мышц гортани появляется осиплость, а затем голос пропадает. Больные могут погибнуть от паралича дыхания. Летальность при ботулизме составляет 15-30%.

Микробиологическая диагностика. Исследуют промывные воды желудка, рвотные массы, остатки пищи, кровь. Применяют бактериологический метод обнаружения возбудителя, биологический (реакцию нейтрализации токсина антитоксином

in vivo) и серологический (РПГА) методы, позволяющие выявить в исследуемом материале ботулинический токсин и его вариант.

Лечение. В терапии ботулизма основную роль играют анти-токсические противоботулинические гетерологичные сыворотки и гомологичные иммуноглобулины.

Профилактик. Для специфической активной профилактики ботулизма разработаны и применяются по показаниям тетра- и трианатоксины, в состав которых входят ботулинические анатоксины типов А, В и Е. Для экстренной пассивной профилактики используют противоботулинические антитоксические сыворотки.

12.1.12. Возбудитель листериоза

Листериоз - инфекционная болезнь, характеризующаяся различными вариантами течения, среди которых преобладают ангинозно-септическая и нервная формы.

Характеристика возбудителя. *Listeria monocytogenes* полиморфна: она может иметь вид коротких, слегка изогнутых палочек (см. рис. 12.1), а также кокков. Не образует спор, обладает жгутиками, может иметь капсулу, нередко образует L-формы, грамположительна.

Культивируется на обычных питательных средах, но растет плохо. Ферментативная активность листерий невысокая.

L. monocytogenes имеет O- и H-антигены; различия в антигенной структуре позволяют выделить семь сероваров.

Возбудитель листериоза продуцирует эндотоксин, обладает гемолитической и лецитиназной активностью, моноцитозстимулирующим действием (отсюда название «*monocytogenes*»).

Эпидемиология. Листерий обнаруживают на многих природных объектах, но чаще их находят в силосе и других растительных кормах. Листерий выделяют от многих диких и домашних животных и птиц, которые, заражаясь при употреблении кормов, могут быть источником инфекции для человека.

Основной путь передачи листериоза - алиментарный (при употреблении мяса, молока, сыра, овощей). Возможны также водный, контактный (при контакте с больными животными), воздушно-пылевой (при обработке шерсти животных, шкур, пуха) пути передачи. Обычно отмечаются спорадические случаи инфекции.

Патогенез. Заражение происходит чаще через слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей, поврежденную кожу. Листерии, попадая в кровь, проникают в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку, лимфатические узлы и нервную систему).

Клиника. Наблюдаются самые разнообразные клинические проявления листериоза: ангины, сепсис, могут преобладать признаки поражения центральной нервной системы (менингиты, энце-

фалиты, абсцесс мозга). Продолжительность болезни составляет от 2 до 14 дней, но отмечается и хроническое течение. Нередко выявляются малосимптомные формы.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования - кровь, спинно-мозговая жидкость, смыв из зева, околоплодные воды. Применяют бактериологический, серологический (РСК, РПГА с парными сыворотками) и аллергологический методы.

Профилактика неспецифическая. Молоко и мясо животных в очагах инфекции можно употреблять только после термической обработки.

12.1.13. Возбудители лептоспироза

Лептоспироз - острая инфекционная болезнь, вызываемая лептоспирами. Характеризуется волнообразной лихорадкой, интоксикацией, поражением капилляров печени, почек, центральной нервной системы, относится к зоонозам.

Характеристика возбудителя. Лептоспиры - тонкие спирохеты с изогнутыми концами, имеют 20-40 завитков (см. рис. 12.1). Легко различимы при микроскопии в темном поле и фазовом контрасте.

Культивируются на средах, содержащих сыворотку, при оптимальной температуре 28-30°C. Особенность роста на жидкой питательной среде - отсутствие помутнения.

Возбудитель *Leptospira interrogans* включает более 200 сероваров.

Эпидемиология. Лептоспироз относится к зоонозам с природной очаговостью, преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Основным резервуаром и источником инфекции служат домовые и полевые грызуны, дополнительными - домашние животные (крупный рогатый скот, свиньи, собаки). Восприимчивость людей к лептоспирам высокая. Основные пути передачи - водный, алиментарный, контактный. Пик заболеваемости - в августе.

Патогенез и клиника. Возбудитель попадает в организм человека через пищеварительный тракт, конъюнктиву, поврежденную кожу. Микроб с кровью разносится к органам ретикуло-эндотелиальной системы (печень, почки), где размножается и вторично поступает в кровь, что совпадает с началом болезни.

Возбудитель поражает капилляры печени, почек, центральную нервную систему, приводя к развитию геморрагии в этих органах. Болезнь протекает остро, с явлениями волнообразной лихорадки, интоксикации, с желтухой, развитием почечной недостаточности, асептического менингита. Летальность колеблется от 3 до 40%.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат кровь, спинно-мозговая жидкость, моча, сыворотка

крови человека. Для диагностики используют бактериоскопический (обнаружение лептоспир в темнопольном микроскопе), бактериологический, серологический методы (РА, РСК), ПЦР, биопробу на кроликах-сосунках.

Специфическая профилактика. Убитую вакцину из четырех основных серогрупп возбудителя вводят по эпидемическим показаниям. Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с грызунами и вакцинации сельскохозяйственных животных.

12.2. Возбудители вирусных кишечных инфекций

12.2.1. Энтеровирусы

Энтеровирусы - группа вирусов, обитающих преимущественно в кишечнике человека и вызывающих разнообразные по клиническим проявлениям болезни человека.

Характеристика возбудителей. Энтеровирусы - РНК-содержащие вирусы. Патогенными для человека являются вирусы полиомиелита, Коксаки А и В, ЕСНО, энтеровирусы типов 68-71.

Энтеровирусы - самые мелкие и наиболее просто организованные вирусы, состоят из одноцепочечной РНК и капсида, не имеют суперкапсидной оболочки. В их составе отсутствуют углеводы и липиды, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим растворителям жира.

Большинство энтеровирусов (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых культурах клеток из тканей человека и обезьяны. Энтеровирусы устойчивы к факторам окружающей среды, поэтому длительно (месяцами) сохраняются в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода.

Эпидемиология и патогенез. Источником инфекции являются больные и носители. Из организма больного возбудители выделяются с носоглоточной слизью и фекалиями, из организма вирусоносителя - с фекалиями. Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, через мух.

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.

Клиника. Энтеровирусы вызывают заболевания, характеризующиеся многообразием клинических проявлений, так как могут поражать различные органы и ткани: центральную нервную систе-

му (полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания, менингиты, энцефалиты), поперечно-полосатую мускулатуру (миалгия, миокардит), органы дыхания (острые респираторные заболевания), пищеварительный тракт (гастроэнтерит, диарея), кожные и слизистые покровы (конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее).

Лабораторная диагностика. Методы диагностики - вирусологический и серологический с парными сыворотками больного. Вирусы выделяют из носоглоточной слизи в первые дни болезни, из кала, цереброспинальной жидкости, у погибших больных - из пораженных органов. При серодиагностике характерно нарастание титров антител к энтеровирусам в 4 раза и более с 4-5-го до 14-го дня болезни.

Профилактика. Для профилактики энтеровирусных инфекций (за исключением полиомиелита) специфические средства отсутствуют.

Вирусы полиомиелита

Полиомиелит - острое лихорадочное заболевание, которое иногда сопровождается поражением серого вещества спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые атрофические Параличи и парезы мышц ног, туловища, рук. Полиомиелит известен с глубокой древности. Различают три типа вирусов - I, II и III.

Патогенез и клиника. Заражение человека происходит через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Первичная репродукция вирусов происходит в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкой кишки. Из лимфатической системы вирусы проникают в кровь (виремия), а затем в центральную нервную систему, где они избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). В результате этого возникают параличи мышц.

Различают три клинические формы полиомиелита: паралитическую (1% случаев), менингеальную (без параличей), abortивную (легкая форма). Заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания, головных болей, рвоты, болей в горле. Паралитическую форму чаще вызывает вирус полиомиелита серотипа I.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются кал, отделяемое носоглотки, при летальных исходах - кусочки головного и спинного мозга; лимфатические узлы. Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения исследуемым материалом первичных и перевиваемых культур клеток.

Серодиагностика основана на использовании РСК, РН с парными сыворотками больных с применением эталонных штаммов вируса.

Профилактика. Первая инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита была разработана американским ученым Дж. Солком. Аттенуированные штаммы вируса полиомиелита всех трех типов получил в 1956 г. А.Сэбин, а в 1958 г. М.П. Чумаков и А. А. Смородинцев разработали первую пероральную живую культуральную вакцину из штаммов Сэбина. Вакцину используют для массовой иммунизации детей.

Всемирная организация здравоохранения в 1988 г. приняла решение о глобальной ликвидации полиомиелита путем прививок всего детского населения планеты.

12.2.2. Вирусы энтеральных гепатитов

Вирусные гепатиты подразделяются на энтеральные - гепатиты *A* и *E* и парентеральные - гепатиты *B*, *C*, *D*, *F*, *G* и др. Вирусы парентеральных гепатитов описаны в гл. 14.

Вирус гепатита A

Вирус гепатита *A* вызывает острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, преимущественным поражением печени, интоксикацией, иногда желтухой и отличающуюся склонностью к эпидемическому распространению.

Характеристика вируса. Вирус гепатита *A* содержит РНК, относительно устойчив во внешней среде (воде, выделениях больных) и к нагреванию

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные как с выраженными, так и с бессимптомными формами инфекции. Механизм заражения - фекально-оральный. Вирусы гепатита *A* передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки, в детских коллективах - через игрушки, горшки.

Патогенез. После заражения репликация вирусов происходит в кишечнике, а оттуда через портальную вену они проникают в печень и вызывают гибель клеток печени (гепатоцитов).

Клиника. Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца. Начало острое, с повышением температуры тела и явлениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и др.). Возможно появление желтухи на 5-7-й день. Продолжительность заболевания 2-3 недели. Хронические формы не развиваются.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом Ужат кровь и кал. Диагностика основана, главным образом, на Ределении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в кале. Вирусологическое исследование не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

Профилактика. Для специфической пассивной профилактики используют иммуноглобулин. Иммунитет сохраняется около трех месяцев. Для специфической активной профилактики разработаны инактивированная, а также рекомбинантная вакцины.

Вирус гепатита E

Вирус гепатита *E* вызывает форму вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, отличающуюся от гепатита *A* клинико-эпидемиологическими особенностями и по серологическим показателям.

Вирус гепатита *E* является РНК-содержащим вирусом. Во всем мире существует единственный антигенный вариант вируса. Вирусы с большим трудом выращиваются в культуре клеток. Заражение происходит чаще через загрязненную испражнениями воду. Массовые вспышки в основном встречаются в регионах с жарким климатом и низким санитарно-гигиеническим уровнем и связаны с отсутствием централизованного водоснабжения и канализации.

Болезнь в большинстве случаев протекает в легкой форме, острый период заканчивается выздоровлением, развития хронических форм не наблюдается.

Диагностика. Применяют серологический метод (ИФА, иммуно-блоттинг) и ПЦР (для определения РНК вируса гепатита *E* в образцах кала и в сыворотках больных в острой фазе инфекции).

Для профилактики гепатита *E* у беременных может быть использован специфический иммуноглобулин. Созданы неживые цельновирсионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

12.2.3. Ротавирусы

Ротавирусы - возбудители острых гастроэнтеритов у человека, характеризующихся диареей и кратковременной лихорадкой.

Характеристика возбудителя. Ротавирусы имеют сферическую форму, содержат двунитевую фрагментированную РНК и два капсида. Капсиды имеют вид колеса, что послужило основанием для названия вирусов (от лат. *rota* - колесо).

Эпидемиология. Ротавирусный гастроэнтерит распространен повсеместно, поражает преимущественно детей. Регистрируются водные, пищевые, семейные и внутрибольничные вспышки заболелания. Источник инфекции - больные и носители. Механизм передачи фекально-оральный.

Патогенез и клиника. Вирус размножается в клетках слизистой оболочки тонкой кишки, вызывая воспалительный про-

цесс. Заболевание сопровождается поносом, тошнотой, рвотой, болями в животе и обычно заканчивается полным выздоровлением через 5-7 дней.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования является кал. Экспресс-диагностика основана на выявлении вирусов или их антигенов с помощью электронной, иммуноэлектронной микроскопии, ИФА и РИА. Выделение вирусов не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий. Серодиагностику осуществляют с помощью РН, РСК, РТГА с парными сыворотками больных.

Профилактика. Разработана инактивированная вакцина.

12.3. Возбудители протозойных кишечных инфекций

12.3.1. Возбудитель амебиоза

Амебиоз - болезнь (инвазия), вызываемая *Entamoeba histolytica*, сопровождающаяся язвенным поражением толстой кишки (амебная дизентерия); возможно образование абсцессов в различных органах; протекает хронически.

Характеристика возбудителя. Различают две стадии развития возбудителя: вегетативную и цистную. Инвазия происходит при попадании в кишечник цист возбудителя, где из них образуются вегетативные формы (просветная и тканевая).

Просветная форма обитает в просвете толстой кишки как безвредный комменсал, но в определенных условиях становится патогенной и превращается в тканевую, или инвазивную форму.

Эпидемиология. Источником инвазии является человек, механизм передачи - фекально-оральный. 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. Болеют преимущественно дети старше 5 лет.

Патогенез. Цисты, попавшие в кишечник, и образовавшиеся затем из них просветные формы амеб могут обитать в нем, не вызывая заболевания. При снижении резистентности организма амебы (тканевые формы) внедряются в стенку кишечника и размножаются, развивается кишечный амебиоз.

Клиника. Клинически кишечный амебиоз проявляется в виде частого жидкого стула. При этом в кале обнаруживаются гной и слизь, иногда с кровью. Амебы с током крови попадают в печень, легкие, головной мозг, в результате чего развивается внекишеч-

амебиоз.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является микроскопическое исследование кала, а также содержимого абсцессов внутренних органов. Мазки окрашивают раствором Люголя и гематоксилином. Результаты серологических исследований (РНГА, ИФА, РСК и др.) при амебиазе часто бывают положительными.

Профилактика амебиаза связана с выявлением и лечением цистовыделителей и носителей амев, проведением общесанитарных мероприятий.

12.3.2. Возбудитель токсоплазмоза

Токсоплазмоз - болезнь (инвазия), вызываемая простейшими *Toxoplasma gondii*, сопровождающаяся поражением различных органов. У человека клинические проявления полиморфны, заболевание протекает хронически, иногда бессимптомно.

Характеристика возбудителя. *Toxoplasma gondii* - облигатный внутриклеточный паразит. Токсоплазму культивируют в куриных эмбрионах и на культурах тканей, а также путем заражения белых мышей и других животных.

Эпидемиология. Токсоплазмы распространены повсеместно. Источниками инвазии служат многие виды домашних и диких млекопитающих, а также птицы. Заражение происходит часто в результате употребления в пищу термически плохо обработанных продуктов (мясо, молоко, яйца). При врожденном токсоплазмозе возбудитель проникает в плод через плаценту.

Патогенез. При врожденном токсоплазмозе возбудитель проникает в плод через плаценту. Токсоплазмы, попавшие в организм, достигают с током лимфы регионарных лимфатических узлов, размножаются в них, проникают в кровь, разносятся по организму. Токсоплазмы поражают нервные клетки, печень, почки, легкие, сердце, мышцы, глаза.

Клиника. Клиническая картина разнообразна и зависит от локализации возбудителя и поражаемого органа. При врожденном токсоплазмозе возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш или мертворождение, рождение детей с дефектами развития.

Микробиологическая диагностика. Проводят микроскопию мазка, полученного из патологического материала и окрашенного по Романовскому - Гимзе. Реже применяют биологический метод заражения мышей. Основным в диагностике является серологический метод. Используют РИФ, РИГА, РСК, а также реакцию Сэбина - Фельдмана, или красящий тест (при этом методе возбудитель в зависимости от свойств антител исследуемой сыворотки крови по-разному окрашивается метиленовым синим). Применяют аллергологический метод - постановку внутрикожной пробы с токсоплазмином.

Профилактика состоит в соблюдении гигиенических требований (в частности, мытье рук перед едой). Необходима тщательная термическая обработка мяса; следует избегать общения с беспризорными кошками.

12.3.3. Возбудитель лямблиоза

Лямблиоз - болезнь (инвазия), вызываемая простейшим *Lambliа intestinalis* (*Giardia lamblia*), характеризующаяся нарушением функции тонкой кишки; часто протекает как бессимптомное носительство; антропоноз.

Лямблии существуют в виде вегетативной формы и цист. Вегетативная форма грушевидная, подвижная, имеет 4 пары симметрично расположенных жгутиков.

Клиника. Источником инвазии являются больные люди и носители. Заражение происходит пищевым или водным путем. Клинически болезнь проявляется болями в животе, диареей, тошнотой, метеоризмом.

Диагностика. Проводят микроскопическое изучение нативных и окрашенных мазков, полученных из испражнений, а также дуоденального содержимого.

12.3.4. Возбудитель балантидиаза

Балантидиаз (дизентерия инфузорная) - болезнь (инвазия), характеризующаяся общей интоксикацией и язвенным поражением толстой кишки.

Паразит имеет вегетативную и цистную стадии развития. Цисты попадают в окружающую среду с фекалиями и длительно в ней сохраняются. Заражение цистами происходит через рот. Паразит широко распространен (зоонозная инфекция - обитатели кишечника свиней и др.), однако редко вызывает заболевание.

12.4. Возбудители грибковых кишечных инфекций - микотоксикозов

Микотоксикозы - пищевые отравления человека и животных, вызываемые микотоксинами - продуктами жизнедеятельности грибов, образующимися при их росте на пищевых продуктах и пищевом сырье. Микотоксины продуцируются многими фитопатогенными и сапрофитными грибами. Известно около 150 типов грибов, вызывающих пищевые отравления человека и животных. Микотоксикозы являются серьезной медицинской проблемой. Токсинообразующие грибы широко распространены в почве.

Продуцируемые ими микотоксины накапливаются в сельскохо-

зайственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях сбора, хранения и обработки.

Одним из распространенных алиментарных микотоксикозов людей и животных являются фузариотоксикозы: *споротрихеллотоксикоз*, *фузариограмминеаротоксикоз*, *фузарионивалетоксикоз*. Возбудителями являются несовершенные грибы рода *Fusarium* продуцирующие токсины.

Споротрихеллотоксикоз (алиментарно-токсическая алейкия) – тяжелое заболевание, связанное с действием микотоксинов гриба *Fusarium sporotrichiella*. Гриб развивается на зерновых культурах перезимовавших под снегом или при позднем сборе урожая зерновых. Отравление фузариозным зерном раньше называли септической ангиной из-за сходства заболевания с некротической ангиной. Обычно через 1-2 недели после употребления хлеба, выпеченного из пораженного зерна, в крови резко уменьшается количество гранулоцитов, а затем возникают выраженные поражения миелоидной и лимфоидной тканей, некроз костного мозга, что ведет к нарушению кроветворения.

В связи с характером патогенеза заболевание называют алиментарно-токсической алейкией. К токсину гриба чувствительны многие домашние животные. Определить присутствие в продукте питания токсина *F. sporotrichiella* можно путем введения экстрактов продукта птицам, кошкам, морским свинкам и мышам.

Фузариограмминеаротоксикоз (синдром «пьяного хлеба») - заболевание, возникающее в результате употребления выпеченных изделий из зерна, пораженного *Fusarium graminearum*. При этом возникают слабость, скованность походки, резкие головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе. Возможны анемия и психические расстройства.

Фузарионивалетоксикоз возникает при употреблении продуктов питания из пшеницы, ячменя и риса, зараженных «красной плесенью» - грибами рода *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. nivale*, *F. avenaceum*). Эти грибы продуцируют микотоксины. Отравление вызывает рвоту, диарею, головные боли, конвульсии.

Сердечная форма синдрома бери-бери - заболевание, известное с 1700 г. в Японии, возникающее в результате употребления в пищу желтоокрашенного («желтушного») риса, сорго, зараженных *Penicillium citreoviridae*, *P. islandicum*. Микотоксин поражает центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Возможен смертельный исход.

Эрготизм (от франц. *ergot* - рожки) - заболевание, возникающее при употреблении злаковых (чаще рожь), пораженных рожками спорыньи - *Claviceps purpurea* и *Claviceps paspali*. Поражаются люди и животные. Острая форма характеризуется высокой летальностью. У больных возникают симптомы острого гастроэнтерита и поражения центральной нервной системы (парестезии, судороги).

Афлатоксикозы - заболевания, возникающие при употреблении продуктов питания, которые содержат афлатоксины, продуцируемые *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*. Они не разрушаются при термической обработке. Следует отметить исключительно высокую токсичность афлатоксинов. Например, острое отравление животных, вызванное афлатоксином группы **В**, сопровождается быстрым течением заболевания и высокой летальностью. Афлатоксины находятся в растительных продуктах питания (главным образом, зерновых), обнаружены также в арахисе, моркови, фасоли, какао, мясе, молоке, сыре; могут накапливаться и в продуктах животного происхождения.

Глава 13. ВОЗБУДИТЕЛИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Респираторные инфекции - это болезни, заражение которыми осуществляется через дыхательный тракт. Передача возбудителей этих болезней происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Респираторные болезни распространены так же широко, как и кишечные инфекции.

13.1. Возбудители бактериальных респираторных инфекций

13.1.1. Возбудитель дифтерии

Дифтерия - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся фибринозным воспалением в зеве, гортани, реже в других органах и явлениями интоксикации. Возбудителем ее является *Corynebacterium diphtheriae*.

Характеристика возбудителя. *C. diphtheriae* характеризуется полиморфизмом: наряду с наиболее распространенными тонкими, слегка изогнутыми палочками встречаются кокковидные и ветвящиеся формы. Бактерии нередко располагаются под углом друг к другу. Они не образуют спор, не имеют жгутиков, у многих штаммов выявляют микрокапсулу. Характерной особенностью *C. diphtheriae* является наличие на концах палочки зерен волютина, что обуславливает их булавовидную форму (рис. 13.1) и неравномерное окрашивание клеток.

C. diphtheriae растет на специальных питательных средах, например на среде Клауберга (кровяно-теллуритовый агар), на который дает колонии трех типов: а) крупные, серые, с неровными краями, радиальной исчерченностью, напоминающие Маргарит-

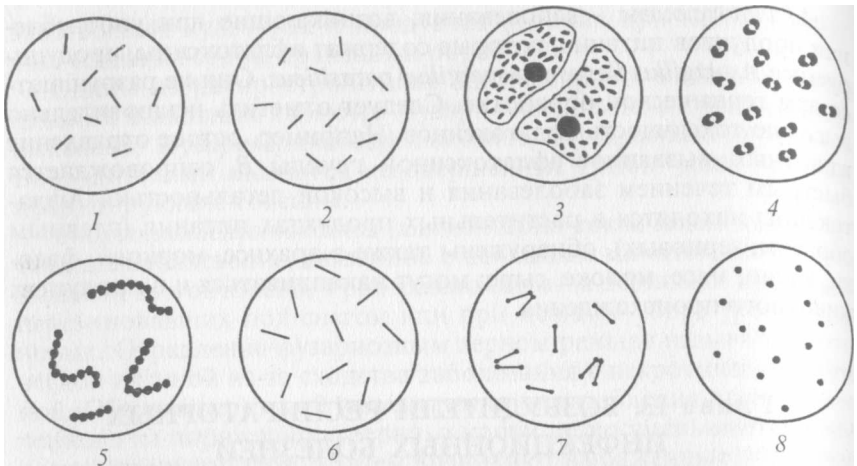


Рис. 13.1. Бактерии - возбудители инфекций дыхательных путей:

1 - бордетеллы; 2 - легионеллы; 3 - хламидии в инфицированных клетках; 4 - менингококки; 5 - стрептококки; 6 - микобактерии туберкулеза; 7 - коринебактерии дифтерии; 8 - микоплазмы

ки; б) мелкие, черные, выпуклые, с ровными краями; в) похожие на первые и вторые.

В зависимости от культуральных и ферментативных свойств различают три биологических варианта *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis* и промежуточный *intermedius*.

Возбудитель дифтерии обладает достаточно высокой ферментативной активностью. Наряду с иными ферментами он содержит цистиназу, которая отсутствует у других коринебактерии. На основании строения *O*- и *K*-антигенов различают 11 сероваров возбудителя дифтерии.

Основным фактором патогенности возбудителя дифтерии является экзотоксин, нарушающий синтез белка и поражающий в связи с этим клетки миокарда, надпочечников, почек, нервных ганглиев. Способность вырабатывать экзотоксин обусловлена наличием в клетке *tox*-гена, ответственного за образование токсина. Болезнь вызывают только токсигенные штаммы.

Эпидемиология. Источник дифтерии - больные люди и в меньшей степени бактерионосители. Заражение происходит чаще через дыхательные пути. Основной путь передачи - воздушно-капельный, но возможен и контактный путь - через белье, посуду и игрушки.

Восприимчивость человека к дифтерии высокая. Наиболее чувствительны к возбудителю дети. Однако в последние годы наряду с увеличением заболеваемости наблюдается «повзросление» ни, особенно в городах.

Патогенез. Заражение происходит через слизистые оболочки зева, носа, дыхательных путей, глаз, половых органов, раневую поверхность. На месте внедрения возбудителя наблюдается фибринозное воспаление, образуется характерная пленка, которая с трудом отделяется от подлежащих тканей. Бактерии выделяют экзотоксин, попадающий в кровь, в результате чего развивается токсемия. Токсин поражает миокард, почки, надпочечники, нервную систему.

Клиника. Существуют различные по локализации формы дифтерии: дифтерия зева, которая наблюдается в 85-90% случаев, дифтерия носа, гортани, глаз, наружных половых органов, кожи, ран. Заболевание начинается с повышения температуры тела, боли при глотании, появления пленки на миндалинах, увеличения лимфатических узлов. У взрослых дифтерия может протекать как **лакунарная ангина**. У детей раннего возраста нередко одновременно с зевом и носом в патологический процесс вовлекается **гортань**, и в результате отека гортани развивается дифтерийный круп, который может привести к асфиксии и смерти. Другими **тяжелыми** осложнениями, которые также могут явиться причиной **смерти**, являются токсический миокардит, острая недостаточность гипофизарно-надпочечниковой системы, паралич дыхательных мышц.

Микробиологическая диагностика. С помощью тампона у больного берут пленку и слизь из зева и носа. Для постановки предварительного диагноза возможно применение бактериоскопического метода, являющегося основным методом диагностики. В процессе идентификации выделенной чистой культуры *S. diphtheriae* дифференцируют от других коринебактерий; внутривидовая идентификация заключается в определении био- и серовара.

Лечение. Основной метод терапии - немедленное введение антитоксической противодифтерийной сыворотки, применяют также антибиотики.

Профилактика. Специфическая профилактика заключается в введении детям, начиная с трехмесячного возраста, дифтерийного анатоксина, входящего в состав препаратов АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины), АДС (адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина). Ревакцинацию проводят с помощью АДС не только в детском возрасте, но и взрослым каждые 10 лет. Людям, ранее иммунизированным, но не имеющим достаточно напряженного антитоксического иммунитета, при контакте с больным вводят дифтерийный анатоксин (АД). Помимо вакцин АКДС, АДС и АД, выпускаются препараты АКДС-М, АДС-М, АД-М, содержащие уменьшенные дозы антигена и используемые для иммунизации людей, предрасположенных к аллергии; однако эти препараты менее иммуногенны.

13.1.2. Возбудитель скарлатины

Скарлатина относится к группе антропонозных бактериальных инфекций, вызываемых *стрептококком*.

Характеристика возбудителя. Стрептококки - мелкие, сферической формы бактерии, в препарате располагаются попарно или цепочками (см. рис. 13.1); имеют капсулу, неподвижны, грамположительны. Стрептококки культивируются на питательных средах с добавлением глюкозы, сыворотки или крови, на кровяном агаре растут в виде мелких серых колоний, вокруг которых образуется зона гемолиза.

Стрептококки имеют несколько типов антигенов и разделены на серогруппы (*A, B, C* и т.д.). Наибольшее значение в патогенезе стрептококковых инфекций имеют ферменты патогенности: а) стрептокиназа, б) ДНКазы, в) гиалуронидаза, г) эритрогенин, д) стрептолизины.

Эпидемиология, патогенез, клиника. Инфекция легко передается (в основном воздушно-капельным путем) от больного (или носителя) к здоровому, поэтому организм человека с инфекционным агентом встречается уже в детстве. Восприимчивость к возбудителю всеобщая. Скарлатина - токсико-септическая болезнь с выраженной лихорадочной реакцией, ангиной (нередко некротической), увеличением лимфатических узлов, мелкоочечной сыпью на коже. Микроб проникает в организм через слизистую оболочку зева и носоглотки (иногда через поврежденную кожу), где развиваются скарлатинозная ангина и подчелюстной лимфаденит. Токсин микробов, размножающихся в миндалинах, попадает в кровь, что приводит к общей интоксикации с последующей аллергизацией и появлением нефритов, артритов, лимфаденитов.

Микробиологическая диагностика основана на клинических и эпидемиологических данных. Лабораторно диагнозы подтверждают с помощью микробиологических и серологических методов. Материалом для микробиологического исследования служит мазок из зева, который засевают на кровяной агар. Микроскопию проводят после окраски по Граму. У выросшей культуры определяют серогруппу, серовар. Для серологического подтверждения диагноза возможно обнаружение в ИФА антител к О-стрептолизину.

Специфическая профилактика не разработана, решающее значение имеют раннее выявление и изоляция источника инфекции, а также проведение дезинфекции в эпидемическом очаге.

13.1.3. Возбудитель коклюша

Коклюш - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением верхних дыхательных путей, приступами спазматиче-

ского кашля; наблюдается преимущественно у детей дошкольного возраста. Возбудитель коклюша *Bordetella pertussis* (от лат. *pertussis* - кашель).

Характеристика возбудителя. *B. pertussis* - мелкая овальная граммотрицательная палочка с закругленными концами (см. рис. 13.1). Спор и жгутиков не имеет, образует микрокапсулу, пили. Растет очень медленно и только на специальных питательных средах, образуя колонии, похожие на капельки ртути

Бордетеллы имеют О-антиген, состоящий из 14 компонентов, в зависимости от их сочетания различают 6 сероваров возбудителя.

Эпидемиология. Коклюш - антропонозная инфекция, источником заболевания являются больные люди (особенно опасные в начальной стадии болезни) и в очень незначительной степени бактерионосители. Заражение коклюшем происходит через дыхательный тракт воздушно-капельным путем. Болеют чаще дети дошкольного возраста, особенно восприимчивы к коклюшу грудные дети, для которых он наиболее опасен.

Патогенез. Заражение происходит через верхние дыхательные пути. Развиваются воспаление, отек слизистой оболочки, при этом часть эпителиальных клеток погибает. В результате постоянного раздражения токсинами рецепторов дыхательных путей появляется кашель, в дальнейшем в дыхательном центре образуется очаг возбуждения, и приступы кашля могут быть вызваны неспецифическими раздражителями.

Клиника. В начале болезни появляются недомогание, невысокая температура тела, небольшой кашель, насморк. Позже начинаются приступы спазматического кашля, заканчивающиеся выделением мокроты. Таких приступов может быть от 5 до 50 в сутки. Болезнь продолжается до 2 месяцев.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит слизь из верхних дыхательных путей, которую берут тампоном, либо используют метод «кашлевых пластинок» (во время приступа кашля ко рту ребенка подставляют чашку Петри с питательной средой). Основной метод диагностики - бактериологический. Ретроспективная диагностика проводится с помощью серологических методов (РА, РПГА, РСК).

Профилактика. Для специфической профилактики коклюша применяют адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС). Ее вводят детям с трехмесячного возраста. При контакте с больным детям в возрасте до года и неиммунизированным вводят нормальный человеческий иммуноглобулин.

13.1.4. Возбудитель паракоклюша

Паракоклюш, вызываемый *Bordetella parapertussis*, сходен с коклюшем, но протекает легче. Паракоклюш распространен повсеми-

стно и составляет примерно 15% от числа заболеваний с диагнозом коклюш. Перекрестный иммунитет при этих болезнях не возникает. Возбудитель паракоклюша можно отличить от *B. pertussis* по культуральным, биохимическим и антигенным свойствам. Иммунопрофилактика паракоклюша не разработана.

13.1.5. Возбудители менингококковой инфекции

Менингококковая инфекция - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением слизистой оболочки носоглотки, оболочек головного мозга и септициемией. Возбудитель - *Neisseria meningitidis* (менингококк) антропоноз.

Характеристика возбудителя. Менингококки - мелкие диплококки. Для них характерно расположение в виде пары кофейных зерен, обращенных вогнутыми поверхностями друг к другу (см. рис. 13.1). Менингококки неподвижны, спор не образуют, грамотрицательны, имеют пили, капсула непостоянна.

Менингококки культивируются на средах, содержащих нормальную сыворотку или дефибринированную кровь барана либо лошади, растут на искусственных питательных средах, содержащих специальный набор аминокислот. Элективная среда должна содержать ристомидин.

По капсульным антигенам менингококки делятся на основные серогруппы *A, B, C, D*. Во время эпидемических вспышек обычно циркулируют менингококки группы *A*.

Фактором патогенности является токсин, представляющий собой ЛПС клеточной стенки. Его количество определяет тяжесть течения болезни.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Человек - единственный природный хозяин менингококков. Механизм передачи инфекции от больного или носителя - воздушно-капельный.

Различают локализованные (назофарингит) и генерализованные (менингит, менингоэнцефалит и др.) формы менингококковой инфекции. Из носоглотки бактерии попадают в кровяное русло (менингококкемия) и вызывают поражение мозговых и слизистых оболочек с развитием лихорадки, геморрагической сыпи, воспаления мозговых оболочек.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования могут быть кровь, спинно-мозговая жидкость, носоглоточные смывы. При микроскопическом исследовании осадка центрифугированной спинно-мозговой жидкости и мазков из зева видны типичные нейссерии внутри нейтрофилов или внеклеточно. Посев материала производят сразу после взятия на кровяной агар (шоколадный агар), на агар с ристомидином (или линкомицином), на среду Мартена - агар с антибиотиками (ВКН - ванкомицин, колестин, нистатин). Если материалом является кровь, то исполь-

зуют полужидкий агар с последующим высевом на плотные питательные среды.

Профилактика. Специфическую профилактику проводят менингококковой химической полисахаридной вакциной по эпидемическим показаниям в группах населения повышенного риска (дети старше 5 лет в организованных коллективах, студенты первых курсов средних и высших учебных заведений, заключенные и др.).

13.1.6. Возбудители туберкулеза

Туберкулез - заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением различных органов и систем.

Болезнь вызывается тремя видами микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis* - человеческий вид (92% случаев), *Mycobacterium bovis* - бычий вид (5% случаев), *Mycobacterium africanum* - промежуточный вид (3% случаев).

Характеристика возбудителя. Микобактерии туберкулеза обладают выраженным полиморфизмом, имеют форму длинных, тонких (*M. tuberculosis*) или коротких, толстых (*M. bovis*), прямых или слегка изогнутых палочек (см. рис. 13.1) с гомогенной или зернистой цитоплазмой; грамположительны, неподвижны, спор не образуют, имеют микрокапсулу. Из-за большого содержания липидов в клеточной стенке микобактерии плохо воспринимают анилиновые красители, для их выявления применяют окраску по Цилю — Нильсену. Микобактерии могут образовывать различные морфовары (фильтрующиеся, ультрамелкие, L-формы бактерий), которые длительно персистируют в организме.

Возбудители туберкулеза характеризуются медленным ростом, требовательны к питательным средам. На жидких питательных средах через 5-7 дней они дают рост в виде сухой морщинистой пленки кремового цвета. На плотных средах рост отмечается на 4-й неделе культивирования в виде светло-кремового морщинистого сухого чешуйчатого налета с неровными краями (R-формы). По мере роста колонии приобретают бородавчатый вид (похожи на цветную капусту). Под влиянием антибактериальных средств возбудители изменяют культуральные свойства, образуя влажные гладкие колонии (S-формы).

Основные патогенные свойства возбудителей туберкулеза обусловлены действием липидов и липидсодержащих структур окружающей среды. Благодаря наличию липидов микобактерии более устойчивы к действию неблагоприятных факторов, чем другие неспорообразующие бактерии.

Эпидемиология. Туберкулез распространен повсеместно и является социальной проблемой. Основным источником инфекции - человек, больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микробы в окружающую среду с мокротой. Основные пути пере-

дачи инфекции - воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Реже заражение может происходить пищевым путем при употреблении термически не обработанных мясо-молочных продуктов и контактным путем.

Организм человека обладает высокой устойчивостью к действию патогенных микобактерий, поэтому инфицирование не всегда ведет к развитию болезни. К 40-летнему возрасту 70-90% людей бывают инфицированы, но лишь у 10% развивается туберкулез.

Патогенез и клиника. Возникновению заболевания способствуют различные иммунодефициты. В развитии болезни выделяют *первичный, диссеминированный и вторичный туберкулез*, который является результатом эндогенной реактивации старых очагов. В зоне проникновения микобактерий или на участках, наиболее благоприятных для размножения микробов, возникает первичный туберкулезный комплекс, состоящий из воспалительного очага (в легких - это пневмонический очаг под плеврой), пораженных регионарных лимфатических узлов и «дорожки» измененных лимфатических сосудов между ними.

При заживлении очаг воспаления рассасывается, некротические массы уплотняются, а вокруг формируется соединительно-тканная капсула (очаг Гона), микобактерии трансформируются в L-формы. Активаций этих очагов ведет к развитию вторичного туберкулеза.

Микробиологическая диагностика. Диагностику проводят с помощью бактериоскопии, бактериологического исследования и постановки биологической пробы. Все методы направлены на обнаружение микобактерии в патологическом материале: мокроте, промывных водах бронхов, плевральной и церебральной жидкостях, кусочках тканей из органов и др.

К обязательным методам обследования относится также *туберкулинодиагностика*, основанная на определении повышенной чувствительности организма к туберкулину (проба Манту).

Для экспресс-диагностики туберкулеза применяют РИФ, ИФА и ПЦР.

Профилактика. Специфическую профилактику проводят путем введения живой вакцины — *BCG* (БЦЖ) внутрикожно на 2-5-й день после рождения ребенка. Последующие ревакцинации проводят по утвержденному календарю прививок. Предварительно ставят пробу Манту для выявления туберкулиннегативных лиц, подлежащих ревакцинации. У новорожденных со сниженной резистентностью применяют менее реактогенную вакцину *BCGM* (БЦЖМ)

13.1.7. Возбудители легионеллеза

Легионеллез - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся выраженной общей интоксикацией, поражением легких и

других органов. Возбудителем являются представители рода *Legionella*.

Характеристика возбудителя. Легионеллы - грамотрицательные палочки (см. рис. 13.1), иногда встречаются нитевидные формы. Спор и капсул не образуют, имеют жгутики.

Легионеллы весьма требовательны к условиям культивирования: растут только на специальных сложных питательных средах. На 3-5-й день на плотной среде образуют характерные колонии с коричневым пигментом, диффундирующим в агар. Легионеллы можно также культивировать в желточном мешке куриного эмбриона. Их биохимическая активность невысокая.

В зависимости от антигенной структуры (в частности, O-антигена) различают 7 серогрупп *L. pneumophila*.

У легионелл выявлен эндотоксин, обладающий цитотоксическим и гемолитическим действием.

Эпидемиология. Впервые эпидемия легионеллеза была зарегистрирована в 1976 г. в Филадельфии во время съезда организации «Американский легион» (отсюда и название возбудителей и болезни). В последующие годы вспышки и спорадические случаи легионеллеза наблюдались во многих странах мира, в том числе в России.

Легионеллы чрезвычайно широко распространены в природе, особенно в теплых водоемах, населенных водорослями и простейшими: у легионелл сложились симбиотические взаимоотношения с этими организмами, за счет продуктов их метаболизма легионеллы и живут.

Заражение происходит через дыхательный тракт аэрозольным путем. Факторами передачи являются вода в системах кондиционирования воздуха, головках душевых установок, почва в эндемичных районах.

Патогенез. Заражение происходит через дыхательные пути. Чаще в их нижних отделах развивается воспалительный процесс, возможна бактериемия. При гибели микробов освобождается эндотоксин, который обуславливает интоксикацию и поражение различных органов и систем (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и центральной нервной, почек).

Клиника. Существуют две основные формы легионеллеза: пневмоническая (болезнь легионеров, филадельфийская лихорадка) и острое респираторное заболевание без пневмонии (лихорадка Понтиак). У заболевших (в 5% случаев) развивается тяжелая пневмония, поражаются центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, почки.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала обычно используют плевральную жидкость, реже мокроту, кровь, кусочки легочной ткани, сыворотку крови. Применяют бактериологический, более надежный биологический

(заражение морских свинок и куриных эмбрионов) и серологический (ИФА) методы. Для экспресс-диагностики используют РИФ.

Профилактика. Проводят санитарно-гигиенические мероприятия (в частности, промывание душевых установок водой, нагретой до 60 °С).

13.1.8. Возбудитель орнитоза

Орнитоз - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся преимущественным поражением легких, явлениями интоксикации. Возбудитель - *Chlamydia psittaci*, имеет кокковидную форму, не образует спор, не имеет жгутиков и капсулы. Располагается внутри клеток, так как является облигатным внутриклеточным паразитом (см. рис. 13.1). Грамотрицателен, для окраски применяют также метод Романовского - Гимзы.

C. psittaci культивируют в куриных эмбрионах, в организме лабораторных животных, культуре клеток. Биохимическая активность очень низкая, образует токсическую субстанцию типа эндотоксина.

Эпидемиология. Орнитоз - зоонозная инфекция; источником заболевания являются многие виды (около 170) домашних и диких птиц. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют городские голуби, попугаи, утки, индюки. С птицами связано широкое распространение орнитоза в мире. Основные пути передачи - воздушно-капельный и воздушно-пылевой, но возможно и алиментарное инфицирование. Основной механизм заражения - через дыхательные пути.

Патогенез. Бактерии попадают в легочную ткань, здесь происходят их размножение и гибель, освобождается эндотоксин. Наблюдаются воспалительный процесс в легких и интоксикация организма. В результате проникновения в кровь микробы разносятся по всему организму, поражая различные органы и системы (печень, селезенку, надпочечники, сердечную мышцу, нервную систему).

Клиника. Заболевание чаще протекает в виде тяжелой пневмонии. Иногда в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая система, печень, селезенка, возможно развитие серозного менингита. Могут наблюдаться как острые, так и хронические формы инфекции.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является серологический метод (РСК, РПГА, ИФА). Можно применять бактериологический (обычно исследуют мокроту) и аллергический методы.

Профилактика. Проводят неспецифические мероприятия: регулирование численности голубей, санитарно-ветеринарные мероприятия в птицеводстве и т.п.

13.1.9. Возбудитель респираторного хламидиоза

Воспаление легких (респираторный хламидиоз) может вызывать также другой представитель рода хламидий - *Chlamydia pneumoniae*, похожий по своим свойствам на *C. psittaci*. Респираторный хламидиоз - антропонозная инфекция, источником которого являются больные люди. Заражение происходит аэрозольным путем, восприимчивость высокая. Болезнь широко распространена. Возбудители обладают тропизмом к эпителию респираторного тракта и вызывают тяжело протекающую пневмонию, не оставляющую прочного иммунитета.

Микробиологическую диагностику проводят в основном с помощью серологического метода (РСК для обнаружения антител и РИФ для выявления специфического антигена).

Профилактика - неспецифическая.

13.1.10. Возбудитель микоплазмоза

Микоплазмоз - антропонозная микоплазменная инфекционная болезнь с респираторным механизмом передачи, характеризующаяся поражением органов дыхания.

Возбудитель *Mycoplasma pneumoniae* - единственный вид этого рода, в отношении которого доказана патогенность для человека.

Микоплазмы представляют собой сферические (см. рис. 13.1) и нитевидные клетки. У микробов отсутствует ригидная клеточная стенка, вместо которой они покрыты трехслойной мембраной, благодаря чему могут менять форму и даже проходить через бактериальные фильтры. Культивируются на сывороточном агаре. При первичном посеве материала на плотной среде через 1-2 недели вырастают мелкие колонии с втянутым в середине центром. В окружающей среде микоплазмы неустойчивы, чувствительны к действию химических и физических факторов.

Эпидемиология и клиника. Источником инфекции являются больной пневмонией или носитель. Заболевание распространяется воздушно-капельным путем. Восприимчивость людей относительная. Клиническая картина типична для острых респираторных заболеваний (лихорадка, кашель, симптомы пневмонии).

Микробиологическая диагностика основана на выделении микоплазм из мокроты, носоглоточных смывов при культивировании на селективных питательных средах, содержащих лошадиную сыворотку или мочевины. Диагноз может быть подтвержден серологически в РСК, РИФ и методом ингибиции роста микоплазм.

Специфическая профилактика не разработана.

13.2. Возбудители вирусных респираторных инфекций

13.2.1. Вирусы гриппа

Грипп - острое респираторное вирусное заболевание, являющееся наиболее массовой инфекцией человека, характеризуется преимущественным поражением верхних дыхательных путей.

Характеристика возбудителя. Различают три серотипа вируса гриппа: *A*, *B* и *C*. Наибольшее значение в патологии человека имеет вирус типа *A* - он поражает все возрастные группы, вызывает не только эпидемии, но и пандемии. Вирус *B* вызывает эпидемии, гриппом *B* болеют преимущественно дети. Вирус *C* является причиной спорадических заболеваний только у детей.

Вирус гриппа *A* имеет однонитчатую РНК, капсид и суперкапсид с отростками, он полиморфен: встречаются сферические, палочковидные, нитевидные формы (рис. 13.2).

Различают внутренний и поверхностные антигены вируса гриппа *A*. Внутренний антиген состоит из РНК и белков капсида (рибонуклеопротеин). Гликопротеинные отростки выполняют функции двух поверхностных антигенов - гемагглютинина (*H*) и нейраминидазы (*N*). У вируса гриппа человека имеются три разновидности *H*- и две разновидности *N*-антигенов. С гемагглютинином и нейраминидазой связана вирулентность вируса.

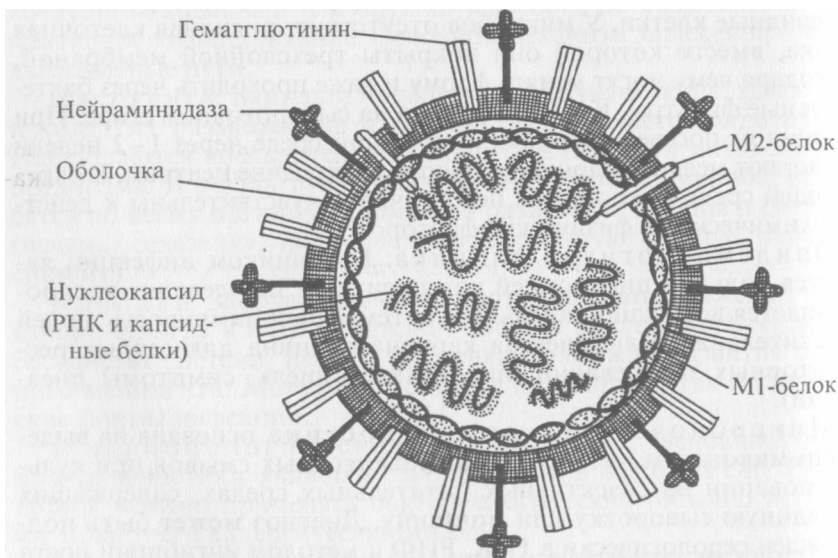


Рис. 13.2. Схема строения вируса гриппа (рис. А. С. Быкова)

Вирус гриппа А подвержен изменчивости, результатом чего является возникновение новых антигенных вариантов вируса.

Для культивирования вируса гриппа применяют лабораторных животных, куриные эмбрионы, культуру клеток.

Эпидемиология. Основным источником гриппа являются больные люди, которые при кашле, чиханье, разговоре, смехе выделяют вирусы. Заражение происходит аэрозольным путем через респираторный тракт. Восприимчивость к гриппу высокая, постоянно возникают эпидемии, а каждые 10—15 лет — пандемии гриппа.

Патогенез. Заражение происходит через верхние дыхательные пути. Вирусы внедряются в клетки слизистой оболочки и размножаются там, вызывая гибель клеток. Воспалительный процесс может охватывать также нижние отделы респираторного тракта. Вероятно, токсическое воздействие на организм оказывают продукты распада погибших клеток и самих вирусов.

Клиника. Заболевание начинается с повышения температуры тела до 39-40°C, головной боли, болей в мышцах и суставах, появляются насморк, кашель, боль в горле. Продолжительность болезни обычно 7 дней. Возможны осложнения: кровотечения, геморрагическая (это наиболее частые причины смерти) и бактериальная пневмонии, тонзиллит, гайморит и др. Иногда отмечается бессимптомное течение.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала используют смыв или слизь из носоглотки, а также сыворотку крови. Применяют вирусологический, для ретроспективной диагностики - серологический (РТГА, РСК) методы, для экспресс-диагностики - РИФ.

Профилактика. Для предварительной профилактики гриппа людям, относящимся к «группам риска», вводят живые или убитые вакцины. Полезна неспецифическая профилактика - закаливание.

13.2.2. Вирусы - возбудители других острых респираторных вирусных инфекций

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), возбудителями которых являются более 150 разновидностей вирусов, - наиболее часто встречающиеся болезни человека. Вместе с гриппом они занимают первое место по распространенности, характеризуются преимущественным поражением верхних дыхательных путей.

Заболевания, похожие на ОРВИ, вызывают также некоторые бактерии, например, легионеллы. Поэтому существует диагноз «острое респираторное заболевание» (ОРЗ), который ставят вне зависимости от этиологии болезни.

Возбудители ОРВИ: РНК-содержащие вирусы - парагриппа человека (5 серотипов) и респираторно-синтициальный вирус (РС); Коксаки, ЕСНО, риновирусы; реовирусы и коронавирусы, и ДНК-содержащие вирусы - аденовирусы.

Эпидемиология. Источником ОРВИ являются больные, которые при кашле, чиханье, разговоре выделяют вирусы в аэрозоле. Заражение происходит воздушно-капельным путем через дыхательный тракт. Болеют ОРВИ во всем мире: взрослые - в среднем 2 раза в год, дети - в среднем 6 раз в год.

Патогенез. Заражение происходит через верхние дыхательные пути, вирусы размножаются в клетках слизистой оболочки, вызывая воспалительный процесс. По-видимому, продукты распада пораженных клеток и самих вирусов оказывают токсическое действие на различные системы организма, в том числе на иммунную, вызывая вторичные иммунодефициты.

Клиника. После короткого инкубационного периода (1-4 дня) повышается (или остается нормальной) температура тела, появляются головная боль, слабость, насморк и кашель. Болезнь, как и грипп, продолжается около 7 дней, но протекает обычно легче. У маленьких детей воспалительный процесс нередко захватывает бронхи и легкие. Вирусы парагриппа человека могут вызывать ложный круп в результате отека гортани, вирус РС - пневмонию. Как следствие иммунодефицита нередки бактериальные осложнения, вызванные нормальной микрофлорой: тонзиллит, гайморит, отит и др.

Микробиологическую диагностику проводят с целью дифференциации ОРВИ от гриппа и ОРЗ, вызываемых бактериями. Исследуют смыв или слизь из носоглотки и сыворотку крови с помощью соответственно вирусологического и серологического (ретроспективная диагностика) методов. Применяют также РИФ для экспресс-диагностики.

Профилактика - только неспецифическая.

13.2.3. Вирус кори

Корь - острая инфекционная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также сыпью на коже.

Характеристика возбудителя. Вирус кори (*Morbillivirus*) - типичный парамиксовирус. Он имеет внутренние (сердцевинные) и поверхностные антигены наружной оболочки, обладает гемагглютинирующей активностью. Размножается на культурах клеток с образованием гигантских многоядерных клеток - симпластов, а также появлением цитоплазматических и внутриядерных включений.

Эпидемиология. Корь - антропонозная инфекция, распространена повсеместно. Восприимчивость человека к вирусу кори

чрезвычайно высока. Болеют люди разного возраста, но чаще — дети 4-5 лет.

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, откуда попадает в подслизистую оболочку, лимфатические узлы, где размножается, поступает в кровь (вирусемия), поражая сосуды.

Клиника. В начале отмечаются острые респираторные проявления (температура тела 38,5-39 °С, насморк, кашель, конъюнктивит). 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. Заболевание длится 7-9 дней, сыпь исчезает, не оставляя следов.

После перенесенной кори развивается стойкий пожизненный гуморальный иммунитет, поэтому повторные заболевания редки. Пассивный иммунитет, передаваемый плоду через плаценту в виде IgG, защищает новорожденного в течение 6 месяцев после рождения.

Лабораторная диагностика. Исследуют смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, мочу. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА и реакции нейтрализации. Для серологической диагностики применяют РСК, РТГА и реакцию нейтрализации.

Профилактика. Активную специфическую профилактику кори проводят парентеральным введением детям 1-го года жизни живой коревой вакцины. В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин человека.

13.2.4. Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит («свинка») - острая вирусная детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез и в некоторых случаях других органов.

Вирусы паротита имеют сферическую форму, содержат одностратую РНК, капсид и суперкапсид с отростками. Внутренним антигеном вируса паротита являются РНК и белки капсида, поверхностным - гликопротеины отростков. Вирусы выращивают на культуре клеток и в курином эмбрионе. Существует один серотип вируса.

Эпидемиология. Эпидемический паротит - антропонозная инфекция, источником его являются больные люди. Заболевание передается чаще аэрозольным путем, иногда через загрязненные слюной предметы. Инфекция высококонтагиозна. Наиболее восприимчивы к ней дети в возрасте 5-15 лет, но могут болеть и взрослые.

Патогенез. Заражение происходит через верхние дыхательные пути. Вирусы размножаются в эпителии слизистой оболочки

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.

Клиника. Болезнь начинается с повышения температуры тела, головной боли, недомогания. Наблюдается воспаление одной или обеих околоушных желез, в патологический процесс могут вовлекаться другие слюнные железы. Болезнь продолжается около недели. Наиболее частые осложнения - орхит (и как следствие бесплодие), менингит, менингоэнцефалит, панкреатит. Нередко отмечается бессимптомное течение.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат слюна, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови. Применяют вирусологический, а для ретроспективной диагностики - серологический (РСК, РТГА, ИФА) методы. Для экспресс-диагностики используют РИФ.

Профилактика. Для специфической профилактики детям старше 1 года вводят живую моновакцину или ассоциированную вакцину против паротита, кори и краснухи.

13.2.5. Вирус краснухи

Краснуха - острая инфекционная болезнь, которой болеют преимущественно дети, характеризуется кореподобной розовой сыпью на коже, увеличением лимфатических узлов, поражением плода у беременных.

Вирус краснухи (*Rubivirus*) имеет сферическую форму, суперкапсид; содержит комплекс внутренних и наружных антигенов, а также гемагглютинин и нейраминидазу. Размножается в культурах клеток. Образует цитоплазматические включения, иногда может вызывать цитопатический эффект.

Эпидемиология. Краснуха - антропонозная инфекция, восприимчивость людей к вирусу краснухи высокая. Наиболее часто болеют дети в возрасте 2-9 лет. Вирус выделяется с носоглоточным секретом, мочой и калом. Заражение происходит воздушно-капельным путем, источник инфекции - больной человек. Вирус краснухи может передаваться от матери к плоду вертикальным путем - через плаценту.

Патогенез. Возбудитель краснухи проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и размножается в шейных лимфатических узлах, откуда попадает в кровь и поражает лимфоидную ткань.

Клиника. Болезнь у детей протекает на фоне субфебрильной температуры тела и характеризуется появлением розовой мелкопятнистой, иногда папулезной сыпи на коже лица, туловища и конечностей. Через 2-3 дня сыпь исчезает. У взрослых болезнь про-

текает тяжелее: наблюдаются интоксикация, более выраженное увеличение лимфатических узлов и подъем температуры тела.

Заболевание краснухой в первые 3 месяца беременности приводит к трансплацентарному инфицированию плода и порокам его развития (катаракта, микроцефалия, порок сердца и др.). Нередко отмечается мертворождение, поэтому заболевание женщин в данный период является показанием к прерыванию беременности. Заболевание в последние месяцы беременности может привести к развитию клинических проявлений болезни у новорожденного (врожденная краснуха).

Лабораторная диагностика. Вирус выделяют на культуре клеток и идентифицируют в РТГА при исследовании смыва из носоглотки, крови, мочи, кала больного или тканей погибшего плода. Серодиагностика направлена на выявление антител против возбудителей в РСК, РТГА, ИФА, РИА.

Профилактика. Применяют живые и убитые вакцины. В большинстве стран иммунизируют главным образом девочек 12-14 лет при отсутствии у них антител против возбудителей краснухи.

13.2.6. Вирус натуральной оспы

Натуральная оспа — особо опасная высококонтагиозная болезнь, характеризующаяся тяжелым течением, лихорадкой и обильной сыпью на коже и слизистых оболочках.

Болезнь ликвидирована на земном шаре в 1977 г., до ликвидации относилась к карантинным инфекциям.

Характеристика возбудителя. Вирус натуральной оспы — один из самых крупных вирусов (см. раздел 2.5), состоит из двунитчатой ДНК, сердцевины в форме гантели, двух боковых тел, трехслойной наружной оболочки. Вирус содержит липиды, углеводы и более 30 белков, включая ферменты. Имеет антигены: нуклеопротеиновый, растворимые и гемагглютинин, а также общие антигены с вирусом осповакцины (коровьей оспы).

Размножается в куриных эмбрионах с образованием белых «бляшек» на хорионаллантоисной оболочке; в культуре клеток, в Цитоплазме которых формируются характерные включения (тельца Гварниери).

Эпидемиология. Натуральная оспа до глобальной ликвидации была широко распространена в странах Азии, Африки и Южной Америки. Источником инфекции является больной человек. Инфицирование происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым, а также контактно-бытовым путями.

Патогенез. Вирус натуральной оспы проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже через кожу, и после размножения в регионарных лимфатических узлах попадает

в кровь. Из крови возбудитель заносится в кожу и лимфоидные ткани, в которых происходит дальнейшее размножение вирусов, формируются очаги поражения в коже (дерматотропные свойства), слизистых оболочках и паренхиматозных органах.

Клиника. Заболевание проявляется высокой температурой тела, рвотой, головной и поясничной болями, появлением сыпи. Первоначально сыпь имеет вид розовых пятен, которые затем переходят в узелки - папулы размером с горошину, а затем в пузырьки (везикулы) и пустулы (гнойнички), подсыхающие и превращающиеся в корки. После отпадения корок на коже остаются рубцы (рябины), особенно заметные на лице.

Лабораторная диагностика. Работу с вирусом натуральной оспы проводят по правилам, предусмотренным для особо опасных инфекций. Исследуют содержимое элементов сыпи, отделяемое носоглотки, кровь, пораженные органы и ткани.

Экспресс-диагностика заключается в выявлении вируса при электронной микроскопии, обнаружении телец Гварниери, применении РИФ и других специфических реакций. Вирус выделяют путем заражения куриных эмбрионов и культур клеток с последующей идентификацией возбудителя с помощью реакции нейтрализации (на куриных эмбрионах), РСК, РТГА. Серологическую диагностику проводят в РТГА, РСК, реакции нейтрализации.

Специфическая профилактика. Прочный иммунитет создается введением живой оспенной вакцины. В связи с ликвидацией оспы обязательная ранее вакцинация отменена с 1980 г.

13.2.7. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус вызывает две болезни. *Ветряная оспа (varicella)* встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде пузырьков с прозрачным содержимым. *Опоясывающий герпес (herpes zoster)*, или опоясывающий лишай, - эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов.

Характеристика возбудителя. Вирион сферической формы, состоит из сердцевинки, содержащей линейную двунитчатую ДНК, и суперкапсида с гликопротеиновыми выступами (шипиками). Имеются внутренние сердцевинные и наружные антигены.

Вирус размножается в культурах клеток человека с образованием внутриядерных включений. Вызывает цитопатический эффект, образует гигантские многоядерные клетки-симпласты.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной ветряной оспой или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным путем, возможна трансплантационная передача. Опоясывающим герпесом болеют в основном взрослые; болезнь развива-

ется в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т.е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и током крови заносится в различные органы и ткани, но главным образом в эпителий кожи (дерматотропное действие) и слизистых оболочек.

Клиника. Болезнь характеризуется лихорадкой, появлением папуловезикулярной сыпи на коже туловища, шеи, лица и конечностей, иногда половых органов и полости рта. Сыпь похожа на высыпания при натуральной оспе (отсюда произошло название болезни). Образовавшиеся круглые пузырьки через 1-3 дня лопаются и подсыхают. После отпадения корок рубцы не остаются (в отличие от натуральной оспы).

Развитию опоясывающего герпеса способствуют различные заболевания, переохлаждение и травмы, снижающие иммунитет. Вирус поражает спинальные и церебральные ганглии, что сопровождается болевым синдромом, появляется сыпь в виде обруча вокруг туловища по ходу пораженных (чаще межреберных) нервов; возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине, а также гангренозная (некротическая) форма поражения.

Лабораторная диагностика. Для исследования отбирают содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь. Вирус можно выявить в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому - Гимзе, по образованию симпластов и внутриядерных включений. Идентифицируется вирус в РИФ, РСК, ИФА и реакции нейтрализации. При серодиагностике применяют ИФА, РСК и реакцию нейтрализации.

Специфическая профилактика не разработана. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина.

13.3. Возбудители грибковых респираторных инфекций

К *респираторным грибковым инфекциям* относятся плесневый микоз (аспергиллез, пенициллиноз, мукороз), некоторые глубокие микозы (кокцидиоидоз, адиаспиромикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидоз), пневмоцистная пневмония и пневмомикотоксикозы.

Плесневые микозы наиболее часто встречаются у работников пивоваренных заводов, имеющих контакт с заплесневелым зерном, у грузчиков зерновых культур, мукомолов, рабочих силикатной промышленности, ткацких, шпагатных, веревочных фабрик, работников фармацевтических производств (в первую очередь заводов по производству антибиотиков), откормщиков голубей, а также у

лиц, постоянно вдыхающих растительную пыль, содержащую споры плесневых грибов.

Аспергиллез. Основной возбудитель аспергиллеза - *Aspergillus fumigatus* - плесневый грибок с септированными гифами. Аспергиллы распространены в окружающей среде повсеместно: растут на опавших листьях, в хранящемся зерне, в компосте, сене и других продуктах растительного происхождения, подверженных гниению. Вдыхание спор гриба происходит чрезвычайно часто, однако болезнь развивается редко. Инфицирование легочной ткани характерно только для больных с иммунодефицитом. В таких случаях заболевание характеризуется прорастанием гифами гриба кровеносных сосудов, тромбозами, некрозами, геморрагическими инфарктами.

Мукороз (зигомикоз, фикомикоз). Основными этиологическими агентами мукороза служат *Rhizopus* и *Mucor* - грибы с несептированным мицелием, которые распространены повсеместно, обнаруживаются в гниющих растительных остатках, навозе, продуктах с высоким содержанием сахара. Мукороз, как правило, встречается у лиц с иммунодефицитами; поражаются параназальные синусы и полость носа преимущественно у больных сахарным диабетом. При опухолях и трансплантации органов чаще поражает легкие.

Лабораторная диагностика аспергиллеза и фумикоза включает микроскопию исследуемого материала, посев его для выделения чистой культуры возбудителя, выявления антител в сыворотке крови больных, постановка кожно-аллергических проб, заражение морских свинок и кроликов.

Кокцидиоидоз. Возбудитель - *Coccidioides immitis*. Это эндемический системный микоз с преимущественным поражением дыхательных путей. Источником инфекции служит почва. Больной человек не заразен для окружающих. Восприимчивость населения всеобщая. Для заражения достаточно аспирации 10 артроспор. Наибольший риск заражения существует у лиц с иммунодефицитами.

Адиаспиромикоз (син. гапломикоз) - хронический микоз, характеризующийся преимущественным поражением легких. Возбудители - *Emmonsia crescens* и *E. parva* - двухфазные грибы. Больной человек не опасен для окружающих. Восприимчивость населения всеобщая. Заболевание может протекать по типу бронхопневмонии неясной этиологии, туберкулеза, аллергического альвеолита с явлениями легочной недостаточности и субфебрилитета.

Гистоплазмоз - глубокий микоз, характеризующийся преимущественным поражением дыхательных путей. Возбудители гистоплазмоза - *Histoplasma capsulatum* и *H. duboisii*. Источником инфекции является почва. Больной человек не заразен, восприимчивость всеобщая. Передается гистоплазмоз аэрогенно.

Бластомикоз (син.: северо-американский бластомикоз, болезнь Джилкрайста). Это хронический микоз, первично поражающий легкие и склонный к гематогенной диссеминации. Возбудитель - гриб *Blastomyces dermatitidis*. Больные не заразны, восприимчивость всеобщая. Первичные очаги воспаления развиваются в легких. Развитие болезни способствует иммунодефицит.

Лабораторная диагностика. Исследуют мокроту, гной, биоптаты лимфатических узлов, слизистых оболочек носа и ротовой полости, легочную ткань. Для диагностики используют микроскопический, микологический, серологический, биологический, аллергологический и гистологический методы. Работу с культурой *Histoplasma* проводят в лабораториях особо опасных инфекций.

Специфическая профилактика не разработана.

Пневмоцистоз. Болезнь относится к оппортунистическим микозам. Возбудителем пневмоцистоза (или пневмоцистозной пневмонии) является *Pneumocystis carinii*. Гриб обнаруживается в легочной ткани; в чистой культуре на питательных средах не выделен. У больных СПИДом пневмоцистозная пневмония развивается в 80% случаев. Заболевание наблюдается также у пациентов, получающих иммунодепрессанты.

Лабораторная диагностика. Проводят микроскопию патологического материала. Для окраски применяют метод Романовского - Гимзы. Для серологической диагностики используют определение антител с помощью РИФ и ИФА.

Глава 14. ВОЗБУДИТЕЛИ КРОВЯНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

14.1. Возбудители бактериальных кровяных инфекций

14.1.1. Возбудитель чумы

Чума - острая зооантропонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Yersinia pestis*. Характеризуется тяжелым клиническим течением с сильной интоксикацией, лихорадкой, поражением кожи, лимфатических узлов, легких и других органов, высокой летальностью; относится к особо опасным карантинным (конвенционным) болезням.

Характеристика возбудителя. *Y. pestis* - грамотрицательные палочки овоидной формы с биполярной окраской (рис. 14.1). Подвижные, спор не образуют, могут иметь нежную капсулу.

Возбудитель чумы растет на простых средах, хотя предпочитает среды с добавлением восстановителей (например, сульфита натрия, гемина или гемолизированной крови). На плотной среде дает колонии R- или S-формы. На жидкой среде происходит рост в виде пленки на поверхности, от которой ко дну тянутся слизистые нити (сталактитовый рост); в последующем образуется осадок.

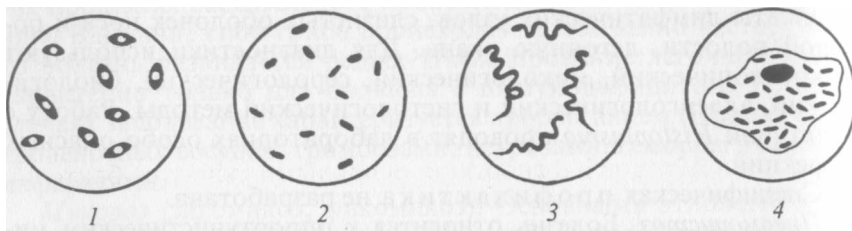


Рис. 14.1. Бактерии - возбудители кровяных инфекций:

- 1 - возбудитель чумы; 2 - возбудитель туляремии; 3 - боррелии возвратного тифа;
4 - риккетсии в инфицированной клетке

Возбудитель имеет группу белково-полисахаридных и липополисахаридных антигенов: термостабильный соматический O-антиген и термолабильный капсульный. *Y. pestis* продуцирует множество факторов патогенности: фибринолизин, плазмокоагулазу, эндотоксин, экзотоксин, капсулу.

Эпидемиология. Чума распространена на Земле повсеместно, локализуясь в природных очагах, где источником инфекции являются животные, основное значение среди которых имеют грызуны (суслики, сурки, тарбаганы, песчанки, полевки, крысы, мыши). Для чумы характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи, от животных человеку возбудитель чаще всего передается трансмиссивно через укусы блох различных видов.

Восприимчивость человека к *Y. pestis* очень высокая. Эпидемии чумы в средние века уносили десятки миллионов жизней. В настоящее время очаги чумы сохраняются в странах Юго-Восточной Азии.

Патогенез. Блоха при укусе больного животного инфицируется вследствие попадания *Y. pestis* в ее желудочно-кишечный тракт. Блохи, питаясь кровью человека, заносят возбудитель в ранку, в результате чего происходит инфицирование. На месте внедрения возбудителя развиваются воспаление и изъязвление кожи (*кожная форма*). Вследствие лимфогенного распространения в воспалительный процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы (*бубонная и кожно-бубонная формы*).

Клиника. Заболевание начинается внезапно, без продромальной фазы, протекает с тяжелой интоксикацией и высокой **темпера-**

турой тела. Клиническая картина определяется характером пораженных органов. До применения антибиотиков диссеминированные формы чумы в 100% случаев заканчивались летально; при локальных формах летальность составляла 60-70%. При современных методах лечения летальность даже при диссеминированных формах чумы составляет 5-10%.

Микробиологическую диагностику проводят в лабораториях особо опасных инфекций. Материал для исследования (кровь, мокрота, пунктат из бубона, отделяемое из бубонов и кожных язв) помещают в металлический контейнер, опечатывают и с доверенным лицом доставляют в ближайшее противочумное учреждение. Для микробиологической диагностики чумы используют все 5 методов диагностики; основными являются бактериологический и биопроба на животных.

Подозрение на наличие чумы возникает при положительной РИФ, а также при присутствии в мазке грамтрицательных овоидных палочек с биполярной окраской.

Чистую культуру выделяют посевом на МПА, бульоне Хотгингера или элективных средах. Для идентификации используют описанные выше признаки, решающие из которых - результаты биопробы, которую ставят на морских свинках. При внутрибрюшинном заражении животные погибают на 3-5-е сутки. В экссудате из брюшной полости, в крови, соскобах из внутренних органов животных определяют возбудителя указанными выше способами.

Для экспресс-диагностики используют РИФ, ИФА, РПГА, фагодиагностику.

Профилактика. Специфическая профилактика проводится живой чумной вакциной *EV*. В России разработаны живая оральная таблетированная вакцина (А. А. Воробьев, Е.М. Земсков и др.) и аэрозольная вакцина (В. А. Лебединский и др.), которые используют при проведении массовой иммунизации по эпидемиологическим показаниям.

14.1.2. Возбудитель туляремии

Туляремия - зоонозная, природно-очаговая инфекционная болезнь человека и животных, вызываемая *Francisella tularensis*. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, поражением лимфатических узлов, дыхательных путей, нарушением целостности покровов.

Характеристика возбудителя. *F. tularensis*- очень мелкие полиморфные грамтрицательные палочки (см. рис. 14.1), спор не образует, неподвижен, может образовывать капсулу. На простых питательных средах не растет. Культивируется на желточных средах (среда Мак-Коя или Чепина) либо на средах с добавлением крови и цистеина (среда Френсиса). На плотных средах возбуди-

тель образует мелкие колонии молочно-белого цвета. Хорошо культивируется в желточном мешке куриного эмбриона.

Патогенные свойства связаны с оболочечным антигенным комплексом и токсическими веществами типа эндотоксина. Возбудитель патогенен для млекопитающих многих видов и особенно для грызунов и зайцев. Из лабораторных животных к нему высокочувствительны морские свинки и белые мыши.

Эпидемиология. Туляремия - природно-очаговое заболевание, распространенное на всех континентах. Источником инфекции в естественных условиях являются главным образом мелкие грызуны, особенно мыши и зайцы. Человек заражается контактным, алиментарным и воздушно-пылевым путями. Восприимчивость человека очень высока.

Патогенез и клиника. На месте внедрения возбудителя (кожа, слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта) развивается первичный воспалительный очаг, откуда возбудитель распространяется по лимфатическим сосудам и узлам, поражая их с образованием первичных бубонов; в различных органах формируются гранулемы (скопление клеток). Микроб и его токсины проникают в кровь, что приводит к бактериемии и генерализации процесса и развитию вторичных туляремийных бубонов.

Болезнь начинается остро, внезапно, без продромального периода, с повышения температуры тела. Клиническая картина обусловлена характером пораженных органов. Различают *бубонную, язвенно-бубонную, глазо-бубонную, абдоминальную, легочную* и *генерализованную* (септическую) клинические формы туляремии. Болезнь протекает длительно (около месяца).

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь, пунктат из бубона, соскоб из язвы, отделяемое конъюнктивы, налет из зева, мокрота и др. Используют все методы микробиологической диагностики. Чистую культуру выделяют после накопления ее на восприимчивых лабораторных животных (белые мыши, морские свинки), из внутренних органов при посеве на желточную среду или заражая куриные эмбрионы в желточный мешок.

Для серодиагностики используют развернутую реакцию агглютинации, РПГА, РСК на холоду, РИФ, а также ИФА. Для ранней диагностики туляремии (с 5-го дня от начала болезни) ставят накожную или внутрикожную аллергическую пробу с тулярином. У вакцинированных или переболевших туляремией лиц в течение ряда лет аллергические пробы остаются положительными (анамнестическая реакция).

Профилактика. Применяют живую туляремийную вакцину, которая обеспечивает прочный иммунитет. Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям, а также лицам, относя-

щимся к группам риска (охотники, сельскохозяйственные работники и др.).

14.1.3. *Возбудители боррелиозов*

Боррелиозы - группа болезней, вызываемых спирохетами рода *Borrelia*, передающихся человеку через укусы членистоногих.

Боррелии — тонкие спирохеты, с 3—10 крупными свободными завитками (см. рис. 14.1). Они хорошо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому - Гимзе окрашиваются в синефиолетовый цвет. Боррелии культивируются в анаэробных условиях на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцит, тканевые экстракты, а также в куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок. Представители рода *Borrelia* вызывают два типа болезни: болезнь Лайма и возвратные тифы.

Возбудители болезни Лайма

Болезнь Лайма (син.: хроническая мигрирующая эритема, клещевой иксодовый боррелиоз) является хронической инфекцией с поражением кожи, сердечной и нервной систем, суставов. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes*, распространено в ареоле обитания этих клещей на территориях Северной Америки, Австралии, Евразии преимущественно в летний период. Резервуаром возбудителя в природе являются мелкие млекопитающие, главным образом лесные мыши. От человека к человеку болезнь не передается.

Возбудителем инфекции в Северной Америке является *Borrelia burgdorferi*, на Евразийском континенте - *B. garini* и *B. afzelii*. Эти три вида различаются между собой по антигенной структуре.

Характеристика возбудителя. *B. burgdorferi* - типичные по морфологическим и тинкториальным свойствам боррелии, которые хорошо культивируются на питательных средах при выделении из клещей. Выделить возбудитель из материалов от больного (кровь, цереброспинальная жидкость) удается редко.

Факторы патогенности связаны с липопротеиновой наружной мембраной (клеточной стенки), обеспечивающей способность боррелии прикрепляться и проникать в клетки хозяина, а также индуцировать иммунопатологический процесс в организме человека и вызывать воспалительную реакцию.

Патогенез и клиника. На месте укуса клеща образуется красная папула, появление которой совпадает с началом заболевания. Патогенез связан с распространением возбудителя из места укуса с током крови к различным органам, особенно к сердцу, ЦНС, суставам. Клиника отличается полиморфностью - выделяют три стадии болезни: 1) хроническая мигрирующая эритема; 2) доб-

рокачественные поражения сердца и ЦНС в виде миокардита и асептического менингита; 3) поражение крупных суставов.

Д и а г н о с т и к а . Материалом для исследования служат биоптаты кожи, синовиальная жидкость суставов, цереброспинальная жидкость, кровь. Используют бактериоскопический, серологический (постановка прямой и непрямой ИФА) методы, ПЦР.

Специфическая п р о ф и л а к т и к а отсутствует.

Возбудители возвратных тифов

Возвратные тифы - группа острых инфекционных болезней, вызываемых боррелиями. Характеризуются острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратные тифы.

Эпидемическим возвратным тифом болеют только люди. Возбудителем является *Borrelia recurrentis*. От человека к человеку возбудитель передается через платяных вшей. При расчесывании места укуса насекомого человек втирает содержащую боррелии гемолимфу раздавленных вшей. Заболевание встречается во время социальных бедствий, войн, при распространении педикулеза, на территории России в настоящее время не регистрируется.

Эндемический возвратный тиф (син.: клещевой возвратный тиф, аргасовый, клещевой боррелиоз) - зоонозная болезнь, возбудителями которой являются многие виды боррелии: *B. persica*, *B. hermsii* и др. Резервуар в природе - грызуны, а также аргасовые клещи, у которых возбудитель передается трансовариально. Человек заражается через укусы клещей. Возбудителей эпидемического и эндемического возвратных тифов дифференцируют от *B. recurrentis* в биологической пробе на морской свинке: возбудитель эпидемического возвратного тифа не вызывает заболевания животного.

Патогенез и клиника обоих типов возвратных тифов сходны. Попав во внутреннюю среду организма, боррелии внедряются в клетки лимфоидно-макрофагальной системы, где размножаются и поступают в большом количестве в кровь, вызывая лихорадку, головную боль, озноб. Каждая такая атака заканчивается подъемом титра антител. Взаимодействуя с антителами, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами. Это вызывает закупорку капилляров, следствием чего является нарушение кровообращения в органах. Большая часть боррелий погибает под влиянием антител. Однако в течение инфекции антигены этих возбудителей подвергаются изменениям, а так как антитела вырабатываются против одного антигена, новые антигенные варианты боррелии неожиданно появляются, вызывая рецидив болезни; это может повторяться 3-20 раз.

Лабораторная диагностика. Используют бактериоскопический метод - обнаружение возбудителя в крови во время при-

ступа лихорадки, а также биопробу на морской свинке, в качестве вспомогательного - серологический метод (РСК).

Профилактика. Специфическая профилактика не проводится. Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с педикулезом, в эндемических очагах - с клещами и грызунами.

14.1.4. Возбудители риккетсиозов

Риккетсии (семейство *Rickettsiaceae*) представлены родами: *Rickettsia*, *Orientia* и *Ehrlichia*. Риккетсии объединяют большую группу бактерий, паразитирующих на членистоногих (вшах, блохах, клещах). Большинство риккетсий непатогенны для млекопитающих, но часть их поражает человека и животных, вызывая тяжелые заболевания - *риккетсиозы*. К ним относятся группа сыпного тифа, пятнистая лихорадка Скалистых Гор, марсельская лихорадка, северо-азиатский клещевой риккетсиоз, везикулезный риккетсиоз, лихорадка цуцугамуши, Ку-лихорадка и др.

Риккетсиозы отмечаются во всех странах мира. Одни из них вызывают эпидемии (эпидемический сыпной тиф), другие природно-очаговые, в последнем случае источником возбудителей являются некоторые животные, а переносчиком, а иногда источником — кровососущие членистоногие (вши, клещи, блохи).

Все риккетсии являются облигатными внутриклеточными паразитами, т. е. они живут и размножаются только в клетках (см. рис. 14.1).

Патологический процесс характеризуется развитием риккетсии, главным образом в эндотелии сосудов, формированием сосудистых узелков (гранулем) и сопровождается интоксикацией. Все риккетсиозы - остро протекающие лихорадочные болезни с циклическим течением. Болезнь длится 2—3 недели и более.

Диагноз риккетсиозов основывается на клинической картине, данных эпидемиологического анамнеза и результатах серодиагностики.

Неспецифическая профилактика заключается в уничтожении членистоногих переносчиков (вшей, блох), защите лиц, находящихся в очагах клещевых риккетсиозов, от попадания клещей (защитные сетки, одежда, репелленты). Для специфической профилактики некоторых риккетсиозов (сыпной тиф) разработаны вакцины, применяемые по эпидемическим показаниям.

Возбудитель эпидемического сыпного тифа

Эпидемический сыпной тиф - инфекционная болезнь, вызываемая *Rickettsia prowazekii*. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, специфической розеолезно-петехиальной сыпью, поражением сосудистой и центральной нервной систем.

Характеристика возбудителя. Риккетсии Провачека - мелкие, неподвижные, грамтрицательные палочки, окрашиваются по Романовскому - Гимзе в красный цвет, их субмикроскопическое строение схоже со строением грамтрицательных бактерий. Риккетсии культивируются в желточном мешке куриных эмбрионов, на перевиваемых культурах клеток, на чувствительных животных (мыши, морские свинки, кролики). Возбудитель - абсолютный внутриклеточный паразит, размножающийся в цитоплазме клеток. Имеет два основных антигена: поверхностный термостабильный, общий с антигеном возбудителя эндемического сыпного тифа, и термолабильный специфический.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек, переносчик возбудителей - платяная вошь. Вши заражаются при кровососании на больном. Риккетсии размножаются в эпителии кишечника вши и выделяются в просвет кишечника. В слюнных железах, сосательном аппарате вшей риккетсии не содержатся, поэтому с укусом они не передаются. Укус вызывает у человека зуд. Человек, расчесывая место укуса, втирает в него фекалии вши, содержащие риккетсии, и таким образом заражается.

Патогенез. Риккетсии Провачека, попадая в кровь, проникают в клетки эндотелия кровеносных сосудов, размножаются в них, освобождая эндотоксин. Эндотелиальные клетки разрушаются, живые риккетсии вновь поступают в кровь. Поражаются преимущественно мелкие сосуды, капилляры, что ведет к нарушению микроциркуляции в головном мозге, миокарде, почках и других органах и возникновению менингоэнцефалита, миокардита, гломерулонефрита. В организме больных риккетсии могут длительно персистировать (переживать) и после выздоровления, что служит причиной появления рецидива сыпного тифа - болезни Брилля.

Клиника. Различают легкое, среднее и тяжелое течение болезни. У больных отмечают высокую температуру тела, головную боль, бессонницу, характерную сыпь вследствие расширения капилляров кожи (розеолезная сыпь) и их повреждения с кровоизлиянием (петехиальная сыпь).

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является серологический: применяют РНГА, реакцию агглютинации, РСК, РИФ и ИФА для обнаружения риккетсиозного антигена или антител в сыворотке крови больных.

Профилактика. Неспецифическая профилактика заключается в ликвидации педикулеза. Для специфической профилактики используют сыпнотифозную вакцину, которую применяют по эпидемиологическим показаниям, а также для вакцинации медицинского персонала, работающего в условиях эпидемии или в научно-исследовательских лабораториях.

Возбудитель эндемического (блошиного) сыпного тифа

Эндемический (блошинный или крысиный) сыпной тиф — остролихорадочная зоонозная инфекция. Возбудитель *Rickettsia typhi* близок по свойствам к риккетсиям Провачека. Источник инфекции — крысы, переносчики возбудителей — блохи. Заболевание у людей встречается в единичных случаях.

Серодиагностика со специфическим антигеном позволяет дифференцировать блошинный сыпной тиф от эпидемического сыпного тифа.

Возбудитель марсельской (клещевой средиземноморской) лихорадки

Марсельская лихорадка - инфекционная болезнь, вызываемая *Rickettsia conori*. Характеризуется доброкачественным течением, наличием первичного очага на коже, распространенной сыпью, поражением регионарных лимфатических узлов.

R. conori по морфологическим, тинкториальным, культуральным и антигенным свойствам сходен с другими риккетсиями. Малоустойчив в окружающей среде.

Основным резервуаром и переносчиком служат клещи. Механизм передачи трансмиссивный. Человек, больной марсельской лихорадкой, не заразен. Естественная восприимчивость людей невысокая. Болезнь эндемична в прибрежных районах Средиземного, Черного и Каспийского морей, протекает остро, с лихорадкой и интоксикацией.

Диагностика основана на выявлении *R. conori* в крови и кожных поражениях в серологических реакциях (РСК, РНГА) и постановкой биопробы на морских свинках. Меры специфической профилактики не разработаны.

Неспецифическая профилактика сводится к мерам защиты от нападения клещей.

Возбудитель клещевого сыпного тифа

Клещевой риккетсиоз (клещевой риккетсиоз североазиатский) - природно-очаговая болезнь, вызываемая *Rickettsia sibirica*. Характеризуется лихорадкой, первичным очагом, увеличением регионарных лимфатических узлов, сыпью.

Возбудитель инфекции *R. sibirica* - грамтрицательная бактерия, имеющая палочковидную форму. Культивируется на куриных эмбрионах и в культуре клеток. Бактерия малоустойчива в окружающей среде и к дезинфектантам.

R. sibirica - обитатели иксодовых клещей, которые являются переносчиками болезни. Клещевой риккетсиоз встречается только в Сибири и на Дальнем Востоке. После попадания в кровь в результате присасывания зараженных клещей возбудитель размно-

жается в эндотелии сосудов кожи, головного мозга и других органов, вызывая лихорадку, сыпь. Болезнь протекает, как правило, без летального исхода и оставляет прочный постинфекционный иммунитет.

Микробиологическая диагностика основана на определении специфических антител в сыворотке крови в РНГА, РСК, РИФ, ИФА.

Неспецифическая профилактика сводится к мерам защиты от нападения клещей.

Возбудитель цуцугамуши

Цуцугамуши (от японск. - клещевая болезнь; син. японская речная лихорадка) - инфекционная природно-очаговая болезнь, вызываемая *Orientia tsutsugamushi* (ранее *Rickettsia tsutsugamushi*). Характеризуется первичным воспалительным очагом на коже, поражением лимфатических узлов, сыпью, интоксикацией.

O. tsutsugamushi - типичный представитель рода *Rickettsia*. Источником инфекции являются мышевидные грызуны, переносчиком - краснотелковые клещи. Болезнь встречается на Дальнем Востоке.

Клиника. Возбудитель, попав в организм после укуса инфицированным клещом, размножается в эндотелии кровеносных сосудов, образуя узелки. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, сыпью. Болезнь протекает тяжело, летальность высокая.

Диагностика основана на обнаружении (в РСК, РИГА, ИФА) специфических антител в сыворотке крови.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует. Неспецифическая профилактика сводится к мерам защиты от нападения клещей.

Возбудители эрлихиозов

Эрлихиозы - группа риккетсиозов, вызываемых представителями рода *Erlchia* (*E. chaffeensis*, *E. senetsu*, *E. equike*). К ним относятся эрлихиозы собак, которыми болеет и человек; инфекционный мононуклеоз, гранулоцитарный эрлихиоз (болеет только человек) и эрлихиоз лошадей, овец и других животных. Эрлихиозы распространены повсеместно.

Возбудитель сходен по морфологическим, физиологическим и другим свойствам с другими риккетсиями, обычно размножается только в лейкоцитах.

Клинически болезнь проявляется лихорадкой, нарушением самочувствия, сыпью (в 30%), изменением лейкоцитарной формулы. Прогноз благоприятный.

Диагноз ставят на основании обнаружения (в РСК, РИГА) специфических антител в сыворотке крови.

Возбудитель Ку-лихорадки

Ку-лихорадка — зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Coxiella burnetii*, характеризуется полиморфной клинической картиной с преимущественным поражением легких.

Характеристика возбудителя. Грамотрицательные, неподвижные, мелкие кокковидные или палочковидные бактерии, культивируются в желточном мешке куриного эмбриона или в культуре клеток; недавно исключены из семейства риккетсий.

Эпидемиология. Ку-лихорадка распространена повсеместно. Паразитирование *C. burnetii* выявлено у многих видов млекопитающих, птиц, членистоногих. Источником возбудителя являются крупный и мелкий рогатый скот, лошади, верблюды. Заражение происходит воздушно-пылевым (при обработке шерсти, кожи зараженных животных), алиментарным (при употреблении молока и молочных продуктов) или трансмиссивным (через клещей) путями, а также при непосредственном контакте с больным животным. Заражение здорового человека от больного не наблюдается.

Патогенез и клиника. Возбудитель характеризуется очень высокой инвазивностью. Он может проникать не только через слизистые оболочки, но и через неповрежденную кожу. Возбудитель, попадая в кровь, распространяется по органам и тканям, вызывая поражение многих органов, чаще всего легких. Болезнь сопровождается лихорадкой, головной и мышечной болями, интерстициальной пневмонией.

Микробиологическая диагностика. Проводят серодиагностику (реакция агглютинации, РСК, ИФА) с риккетсиозным антигеном. Возбудитель можно выделить из крови, мокроты, мочи. С этой целью морским свинкам, мышам вводят материал от больного. Из селезенки зараженного животного возбудителей выделяют путем культивирования на курином эмбрионе. Можно использовать кожно-аллергическую пробу с антигеном.

Профилактика. Неспецифическая профилактика - санитарно-ветеринарные мероприятия и соблюдение личной гигиены. По эпидемиологическим показаниям применяют живую вакцину.

14.2. Возбудители вирусных кровяных инфекций

74.2.7. Вирус иммунодефицита человека

СПИД - *синдром приобретенного иммунодефицита* - антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поражающего преимущественно иммунную систему. Заболевание характеризуется длительным течением, раз-

нообразием клинических проявлений, заканчивается, как правило, летально, передается в естественных условиях от больного человека здоровому половым путем, а также парентерально при медицинских манипуляциях.

Характеристика возбудителя. ВИЧ имеет сферическую форму (рис. 14.2), наружную двухслойную липидную оболочку, которая «пронизана» гликопротеидным комплексом. Сердцевина вируса образована главным образом белками и имеет конусообразный вид. В сердцевине находятся РНК и несколько молекул ревертазы (обратной транскриптазы). Геном вируса представлен в виде двух идентичных однонитчатых молекул РНК.

Различают ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые содержат несколько антигенов. Главные из них - оболочечные *gp41*, *gp120* и сердцевинный (коровый) *p24*. Поверхностный антиген *gp41* обладает сродством к рецепторам *CD4* Т-лимфоцитов, макрофагов и других клеток и играет основную роль в патогенезе инфекции. Для антигенов ВИЧ характерна большая изменчивость, которая обеспечивает вирусу адаптацию к конкретным условиям его существования в процессе течения инфекции.

ВИЧ размножается только в культуре Т-лимфоцитов. Чувствительностью к ВИЧ, помимо человека, обладают шимпанзе.

ВИЧ сравнительно малоустойчив к факторам внешней среды, физическим и химическим факторам.

Эпидемиология. Начиная с 1980-1981 гг., когда были зарегистрированы первые больные в США, ВИЧ-инфекция быстро распространилась по всем континентам и странам мира, превратившись в настоящую пандемию. Наиболее поражено ВИЧ-инфекцией население Америки, Африки и в меньшей степени — Азии и Австралии. К настоящему времени на планете насчитывают более 20 млн ВИЧ-инфицированных, а более 2 млн человек уже умерли от СПИДа. Специалисты прогнозируют расширение эпидемии и в ближайшее десятилетие.

Патогенез. Инфицирование вирусом происходит при половых контактах, использовании крови и препаратов от ВИЧ-инфицированных людей, при пользовании необеззараженными медицинскими инструментами и т.д. Также возможна передача вируса от инфицированной матери плоду при внутриутробном развитии и при кормлении грудным молоком. Вирус, проникнув в кровь, разносится кровью и лимфой по всем органам и тканям, поражает Т-хелперы, В-лимфоциты, макрофаги, нервные клетки, т.е. клетки, на чьей поверхности имеются рецепторы *CD4*, к которым прикрепляется вирус.

После цикла репродукции в клетке последняя погибает или снижает функциональную активность. Это приводит к нарушению защитной функции иммунной системы, угнетению реакции иммунитета на антигены, угнетению синтеза антител к ВИЧ, фа-

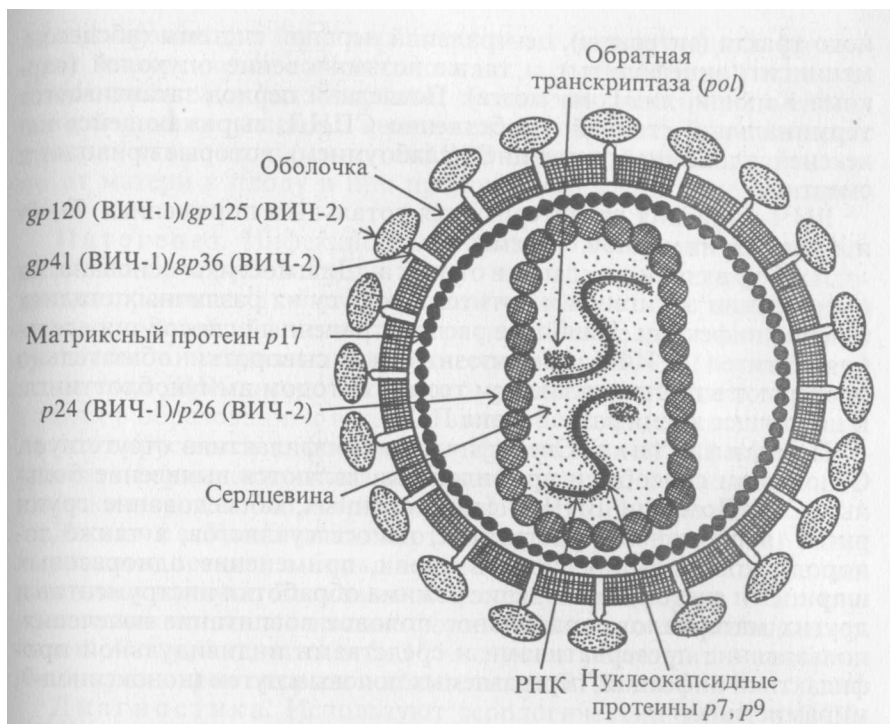


Рис. 14.2. Схема строения ВИЧ (рис. А. А. Воробьева, А.С. Быкова)

гоцитоза, снижению продукции интерферона, интерлейкинов, компонента.

У ВИЧ-инфицированных вирус обнаруживается в крови, лимфе, слезах, слюне, молоке, влагалищном секрете, сперматозоидах, в клетках-мишенях (в *T*- и *B*-лимфоцитах, макрофагах, нервных и других клетках), т.е. практически во всех органах и тканях.

В результате снижения функции иммунной системы возникают вторичные поражения условно-патогенной микрофлорой дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а также злокачественные новообразования.

Клиника. Инкубационный период значительно варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев. В течении болезни различают три периода: а) первичного проявления (до 4-10 недель), характеризующийся длительным субфебрилитетом, увеличением лимфатических узлов, диареей, полиморфной сыпью и другими симптомами; б) вторичных проявлений (от нескольких месяцев до 8-10 лет), характеризующийся генерализацией процесса; в) поражения в результате вторичных инфекций различных органов и систем - легких (пневмоцистная пневмония), желудочно-кишеч-

ного тракта (энтериты), центральной нервной системы (абсцессы, менингит, энцефалиты), а также возникновение опухолей (саркома Капоши, лимфома мозга). Последний период заканчивается терминальной стадией - собственно СПИД, выражающейся как хекезией, адинамией, деменцией (слабоумием), которые приводят к смерти.

ВИЧ-инфекция характеризуется тотальным поражением *T*-, *B*- и *A*-звеньев иммунной системы.

Лабораторная диагностика. Диагностика основана на определении антигенов и антител к вирусу на различных стадиях течения инфекции. Наиболее распространенный способ определения антител - ИФА. Серопозитивные сыворотки обязательно проверяют в подтверждающем тесте - методом иммуноблоттинга. В настоящее время разработана ПЦР.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует. Основными способами профилактики являются выявление больных СПИДом или ВИЧ-инфицированных, обследование групп риска (наркоманов, проституток, гомосексуалистов, а также доноров), контроль препаратов крови, применение одноразовых шприцев и систем, соблюдение режима обработки инструментов и других материалов, правильное половое воспитание населения, пользование презервативами и средствами индивидуальной профилактики инфекций, передаваемых половым путем (ноноксинол-9, мирамистин).

14.2.2. Вирусы гепатитов

Парентеральные гепатиты - инфекционные антропонозные болезни вирусной этиологии, характеризуются поражением печени, длительным течением, вирусоносительством, часто заканчиваются острой печеночной недостаточностью, циррозом печени и первичным раком печени. Передаются через кровь и половым путем. Заболевание вызывает группа вирусов, основными из которых являются вирусы гепатитов *B*, *C*, *D* и *G*.

Вирус гепатита B

Вирус гепатита *B* (ВГВ) - ДНК-содержащий вирус сферической формы, состоящий из сердцевины (НВс-антиген), а также липид-содержащей оболочки (НВs-антиген). Внутри сердцевинки находится белок - НВе-антиген.

Характеристика возбудителя. ВГВ культивируется только в культуре клеток печени в виде персистирующей инфекции, не вызывает цитопатического эффекта.

Эпидемиология. Основным резервуаром и источником инфекции является человек - больной и вирусоноситель. Зара-

жение происходит при парентеральных манипуляциях (инъекциях, хирургических вмешательствах, трансплантации органов, искусственном оплодотворении, стоматологических и гинекологических манипуляциях, нанесении татуировок), переливаниях крови, а также половым путем. ВГВ передается трансплацентарно от матери к плоду и при прохождении плода через родовые пути.

Патогенез. Инфекционный процесс наступает после проникновения вируса в кровь. Вирус из крови посредством эндцитоза проникает в гепатоцит, после чего возможно развитие двух типов вирусной инфекции: интегративной и продуктивной. Интегративная инфекция сопровождается интеграцией (включением) кольцевой ДНК вируса в хромосому печеночной клетки - гепатоцита с образованием в ней провируса. Клинически это проявляется вирусносительством. При продуктивной инфекции в результате формирования новых вирусных частиц наблюдается клинически выраженный острый или хронический гепатит.

Клиника. Клиническая картина характеризуется симптомами поражения печени, в большинстве случаев сопровождающихся развитием желтухи. Возможны и безжелтушные формы. В 1 % случаев возникают молниеносные формы, обычно со смертельным исходом. Острый гепатит в 5—10 % случаев переходит в хронический, с развитием цирроза и носительства ВГВ.

Диагностика. Используют серологический метод и ПЦР. Методами ИФА и РНГА определяют в крови маркеры гепатита **В**: *HBs-антиген*, *анти-HBc-антитела*, *IgM-анти-HBc-антитела*, *HBе-антиген*. С помощью ПЦР выявляют вирусную ДНК в крови и биоптатах печени.

Профилактика. Важнейшим и наиболее эффективным методом профилактики гепатита **В** является исключение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливаниях крови. Это достигается: а) применением одноразовых шприцев, систем для переливания крови, инструментов и последующим регламентированным их сбором и уничтожением; б) надежной стерилизацией инструментов в централизованных стерилизационных пунктах; в) проверкой на наличие HBs-антигена крови доноров, а также доноров органов и тканей, используемых для трансплантации и искусственного осеменения; г) учетом всех вирусносителей в Диспансерах и лечении больных гепатитом **В** в специализированных отделениях инфекционных больниц. Персонал, контактирующий с кровью, обязан работать в перчатках. Группу высокого Риска заражения гепатитом **В** составляют хирурги, гинекологи, акушеры, стоматологи, медицинские сестры, сотрудники отделений переливания крови и гемодиализа, работники лабораторий, лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови. Для предотвращения пере-

дачи гепатита **В** половым путем принимают меры, аналогичные таковым при ВИЧ-инфекции.

Специфическая профилактика осуществляется вакцинацией рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей **HBs**-антиген. Длительность поствакцинального иммунитета не менее 7 лет.

Вирус гепатита С

Вирус гепатита С (ВАС) - РНК-содержащий вирус; имеет сферическую форму, сложно организованный. Геном вируса представлен линейной однонитчатой РНК.

Болезнь, вызываемая ВАС, широко распространена, заболеваемость нарастает с каждым годом. Природный резервуар вируса неизвестен. Заражение ВАС аналогично заражению ВГВ. Однако для заражения ВГС требуется большая заражающая доза, чем при гепатите **В**. Наиболее часто ВГС передается при переливаниях крови.

Клиническое течение острого гепатита **С** более легкое, чем гепатита **В**, часто встречаются безжелтушные формы. Но несмотря на более легкое течение, в острой форме в 50% случаев процесс переходит в хронический с развитием цирроза и первичного рака печени.

Диагностика осуществляется серологическими методами: определяют антитела к вирусу гепатита С методом ИФА и ПЦР.

Профилактика включает те же мероприятия, что и при гепатите **В**. Вакцина против гепатита С еще не создана.

Вирус гепатита D

Вирус гепатита **D** (ВГD) является сателлитом вируса гепатита **В** и представляет собой дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки. В качестве внешней оболочки ВГD использует **HBs**-антиген внешней оболочки ВГВ (см. рис. 14.2).

Резервуаром вируса в природе являются больные и вирусоносители. Заражение ВГD аналогично инфицированию ВГВ. Одновременное инфицирование вирусами гепатитов **В** и **D** (коинфекция) приводит к развитию умеренной формы болезни. Инфицирование ВГD больных хронической формой гепатита **В** утяжеляет течение инфекции, приводя к развитию острой печеночной недостаточности и цирроза печени. В свободном виде ВГD в крови инфицированных им лиц не обнаруживается, его можно выявить в гепатоцитах.

Для диагностики применяют серологический метод - определяют антитела к ВГD методом ИФА.

Профилактика. Проводят те же мероприятия, что и для профилактики гепатита **В**. Вакцина против гепатита **В** защищает от гепатита **D** за счет общности **HBs**-антигена.

Вирус гепатита G

Вирус гепатита G еще мало изучен. Предполагают, что этот вирус обладает дефектом в сердцевинном белке и для его репликации требуется помощь вируса гепатита C.

14.2.3. Арбовирусы

Арбовирусы (от англ, *arthropod borne viruses* - вирусы, рожденные или передаваемые членистоногими) - это экологическая группа вирусов, передающихся трансмиссивно восприимчивым позвоночным животным и человеку кровососущими членистоногими переносчиками, в организме которых они активно размножаются, не оказывая болезнетворного воздействия.

Арбовирусы включают представителей разных семейств. Наибольшую роль в патологии человека играют представители трех семейств: *Flaviviridae*, *Togaviridae* и *Bunyaviridae*.

Характеристика возбудителя. Арбовирусы обладают рядом общих признаков. Вирионы чаще имеют сферическую форму, относятся к РНК-геномным вирусам и состоят из РНК и белка-капсида, окруженных суперкапсидом; на поверхности суперкапсида находятся шипы - гликопротеины.

Универсальной моделью для выделения всех арбовирусов служат новорожденные белые мыши, у которых при заражении возникает энцефалит, заканчивающийся летально. Арбовирусы культивируют также в культурах клеток, где они, как правило, не вызывают цитопатического эффекта. Для выделения некоторых арбовирусов применяют заражение куриных эмбрионов в желточный мешок.

Эпидемиология. Арбовирусы широко распространены. Большинство арбовирусных инфекций относится к природноочаговым зоонозам. Основным резервуаром арбовирусов в природных очагах и их переносчиками являются кровососущие членистоногие (комары, клещи, москиты, мокрицы). Дополнительным резервуаром вирусов в природных очагах служат птицы, летучие мыши, грызуны, приматы и др. Основной механизм и путь заражения - трансмиссивный. При определенных условиях вирусы могут передаваться с помощью переносчиков от человека человеку. Иногда заражение может происходить воздушно-капельным, контактным и пищевым путями.

Арбовирусы могут вызывать как эпидемические вспышки, так и спорадические случаи заболевания. Для арбовирусных инфекций характерна сезонность, обусловленная активностью переносчиков.

Патогенез. Арбовирусы размножаются в тканях и органах членистоногих, в том числе в слюнных железах. При последующем

укусе человека или животного вирусы с током крови заносятся во внутренние органы, где размножаются в эндотелии капилляров, откуда вновь поступают в кровь. Виремия сопровождается появлением лихорадки. Вирусы поражают эндотелий капилляров внутренних органов, проникают в клетки центральной нервной системы, что ведет к их гибели.

Клиника. В большинстве случаев арбовирусные инфекции протекают скрыто, бессимптомно и выявляются лишь с помощью серологических методов. Клинические проявления арбовирусных инфекций укладываются в три основных синдрома: системные и геморрагические лихорадки, менингоэнцефалиты. Летальность при некоторых формах заболеваний достигает 60-75 %.

Лабораторная диагностика основана на обнаружении вируса или его компонентов и выявлении прироста антител к возбудителю у больных. Материалом для исследования служат кровь, спинно-мозговая жидкость, при летальном исходе - материал из всех органов.

Арбовирусы относятся к возбудителям особо опасных инфекций, поэтому работа с ними должна проводиться в специально оборудованных режимных лабораториях.

Арбовирусы выделяют путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей, а также культур клеток и куриных эмбрионов. Выделенный вирус идентифицируют с помощью РТГА, возможно применение РИФ, РИГА, ИФА, ИЭМ. Эти же реакции применяют для обнаружения антител в парных сыворотках и спинно-мозговой жидкости. Для экспресс-диагностики используют РИФ, РИГА, ИФА, РИА, ПЦР.

Профилактика. Для экстренной профилактики используют гомо- и гетерологичные иммуноглобулины. Для создания активного иммунитета применяют, главным образом, убитые вакцины. Исключение составляет живая вакцина против желтой лихорадки.

Вирус клещевого энцефалита

Вирус клещевого энцефалита обладает нейротропностью.

Эпидемиология и патогенез. Основным резервуаром и переносчиком вируса являются иксодовые клещи. Дополнительный резервуар - прокормители клещей: грызуны, птицы, дикие и домашние животные. Для клещевого энцефалита характерна весенне-летняя сезонность. Человек заражается при укусе инфицированными клещами, а также при употреблении сырого молока коз и овец. Распространяясь гематогенно, вирусы поражают двигательные структуры центральной нервной системы.

Клиника. Различают 3 клинические формы клещевого энцефалита: лихорадочную, менингеальную и очаговую, которая протекает наиболее тяжело и сопровождается развитием параличей

шей и верхних конечностей. У 1-3% больных отмечается хроническое течение инфекции. После перенесенной болезни формируется стойкий иммунитет.

Лабораторная диагностика. Вирус выделяют из крови и спинно-мозговой жидкости больных. Обнаруживают антитела в парных сыворотках с помощью серологических реакций.

Экспресс-диагностика основана на выявлении вирусного антигена в крови с помощью РПГА, ИФА или участков генома в ПЦР.

Лечение и профилактика. Для лечения и экстренной профилактики применяют специфический донорский или гетерологичный иммуноглобулин. Для вакцинации используют убитые культуральные вакцины.

Вирус омской геморрагической лихорадки

Вирус омской геморрагической лихорадки по антигенным и биологическим свойствам близок вирусу клещевого энцефалита, но не проявляет выраженных нейротропных свойств. Природные очаги болезни зарегистрированы на территории Западной Сибири.

Основным резервуаром и переносчиком вируса являются клещи. В поддержании природных очагов участвуют грызуны околводного комплекса (ондатра, водяная крыса и др.).

Заболевание у людей встречается редко. Заражение человека происходит при укусе инфицированными клещами или при прямом контакте с инфицированными животными, а также при употреблении зараженной вирусом воды.

Клиника и диагностика. Болезнь характеризуется прежде всего поражением капилляров, нервной системы и надпочечников, при этом формируется напряженный иммунитет. Прогноз, как правило, благоприятный. Диагноз подтверждается результатами вирусологических и серологических методов.

Лечение и экстренная профилактика. Применяют специфический гетерологичный иммуноглобулин, активную иммунизацию не проводят.

Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго

Природные очаги этого заболевания в России находятся на территории Астраханской и Ростовской областей, Краснодарского и Ставропольского краев. Основным резервуаром и переносчиком вируса являются иксодовые клещи. Циркуляцию вируса поддерживают зайцы, коровы и овцы. Человек чаще всего заражается при укусе клещей, однако заражение возможно при контакте с кровью больного через микроповреждения кожных покровов и слизистых оболочек при проведении медицинских манипуляций. Вирус поражает эндотелий капилляров, поэтому болезнь

характеризуется тяжелыми геморрагическими проявлениями. Период выздоровления длительный.

Диагностика основана на результатах вирусологических и серологических методов.

Для лечения применяют иммунную сыворотку или специфический гомологичный иммуноглобулин. Для создания активного иммунитета используют инактивированную вакцину из мозга зараженных новорожденных белых мышей и белых крыс.

Вирус желтой лихорадки

Вирус желтой лихорадки - РНК-геномный вирус, серологических вариантов не имеет, обладает вазотропизмом. Заболевание распространено в тропических и субтропических странах Центральной и Южной Америки, Африки. Заражение происходит при укусе комарами.

Желтая лихорадка относится не только к особо опасным, но и к карантинным инфекциям. Инкубационный период составляет 3-6 дней. Заболевание проявляется лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек. Летальность достигает 20 - 50 %.

Диагностика основана на выделении вируса из крови и определении нарастания титров антител в парных сыворотках с помощью РТГА, РСК, реакции нейтрализации, РРГ и ИФА. Экспресс-диагностика основана на индикации вирусного антигена в крови больных или печени умерших с помощью ИФА.

Профилактика. Всем лицам, выезжающим в неблагополучные по желтой лихорадке регионы, прививают живую вакцину (штамм 17D), которая создает иммунитет, сохраняющийся не менее 10 лет.

14.3. Возбудители протозойных кровяных инфекций

14.3.1. Возбудители малярии

Малярия - антропонозная протозойная болезнь, вызываемая несколькими видами простейших рода *Plasmodium*, передается комарами рода *Anopheles*, сопровождается лихорадкой, анемией, увеличением печени и селезенки.

Возбудителями малярии у человека являются 4 вида плазмодиев: *Pl. vivax*, *Pl. malariae*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovate*.

Характеристика возбудителей. Жизненный цикл плазмодиев проходит со сменой хозяев: в комаре (окончательном хозяине) происходит половое размножение, или спорогония, а в организме человека (промежуточном хозяине) осуществляется бес-

полое размножение — шизогония. После укуса спорозоиты из слюнных желез комара попадают в кровь и далее в печень, в клетках которой совершается первый этап размножения - тканевая шизогония. При этом в клетках печени спорозоит переходит в стадию тканевого шизонта, завершающуюся образованием тканевых мерозоитов, которые поступают в кровь. Мерозоиты проникают в эритроциты, в которых совершается несколько циклов эритроцитарной шизогонии. Из мерозоида в эритроците развиваются трофозоиты - растущие формы паразита: юный кольцевидный трофозоит, полувзрослый, взрослый трофозоит, который делится и превращается в шизонт. Из шизонтов образуются мерозоиты, внедряющиеся в другие эритроциты. Этот процесс повторяется многократно. Продолжительность цикла развития у *Pl. vivax*, *Pl. falciparum* и *Pl. ovale* составляет 48 часов, у *Pl. malariae* - 72 часа.

Pl. vivax - возбудитель трехдневной малярии в эритроците больного при окраске мазка из крови по Романовскому - Гимзе, имеет форму правильного кольца: крупная вакуоль в центре, окаймленная голубой цитоплазмой с рубиново-красным ядром (кольцевидный трофозоит). Иногда в одном эритроците встречаются 2-3 кольца. В эритроците полувзрослый трофозоит имеет форму амебы с псевдоподиями.

Pl. malariae - возбудитель четырехдневной малярии. Полувзрослый трофозоит внутри эритроцита в отличие от *Pl. vivax* имеет лентовидную форму, паразит делится на 6-12 мерозоитов, располагающихся упорядоченно вокруг пигмента (обычно в виде розетки).

Pl. falciparum - возбудитель тропической малярии. Для него характерны юные формы в виде мелких колец в эритроците, часто по 2-3 в одной клетке, а также появление в периферической крови половых клеток в виде полулуний.

Pl. ovale - возбудитель малярии типа трехдневной. Паразит в стадии кольца в эритроците имеет более крупное ядро, чем *Pl. vivax*. В эритроците выявляется зернистость, часть эритроцитов имеет овальную форму. Паразит делится на 6-12 мерозоитов.

Эпидемиология и патогенез. Восприимчивость людей высокая. Малярией болеют сотни миллионов людей, живущих в странах с тропическим и субтропическим климатом. Поэтому острой является проблема завоза малярии в нашу страну. Источник возбудителя - больной человек или паразитоноситель. Основной механизм заражения - трансмиссивный, через укус самки комара рода *Anopheles*.

Клиника. Инкубационный период при различных формах малярии колеблется от недели до года и более. Малярии свойственно приступообразное течение: озноб с сильной головной болью сменяется подъемом температуры тела до 39-40°C и выше,

после чего температура быстро снижается с обильным потоотделением и выраженной слабостью. Приступы могут быть ежедневными или повторяться через 1 - 2 дня и приводить при длительном течении к поражению печени и селезенки.

Микробиологическая диагностика. Основана на микроскопическом исследовании мазков из крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, и обнаружении различных форм возбудителя; применяют ДНК-гибридизацию и ПЦР для выявления ДНК паразитов в крови, а также серодиагностику (РИФ, РПГА, ИФА).

Профилактика состоит из мероприятий, направленных на ликвидацию источника возбудителя (лечение больных малярией и паразитоносителей) и уничтожение переносчиков возбудителя - комаров. Разрабатываются методы иммунизации, вакцинации на основе антигенов, полученных генно-инженерным методом.

14.3.2. Возбудители лейшманиозов

Лейшманиозы - протозойные болезни человека и животных, вызываемые простейшими - лейшманиями (*Leishmania*); передаются москитами, характеризуются поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз) или кожи и слизистых оболочек (кожный лейшманиоз).

Характеристика возбудителя. Лейшмании - внутриклеточные паразиты, развивающиеся в макрофагах или клетках ретикулоэндотелиальной системы. Проходят два цикла бесполого развития: жгутиковый (промастиготный) и безжгутиковый (амастиготный). В жгутиковом цикле паразиты развиваются на питательных средах или в кишечнике москита, зараженного при сосании крови больного. Возбудитель имеет удлинённую веретенообразную форму, ядро, цитоплазму, зерна волютинина и кинетопласт - ДНК-содержащий органоид митохондриального происхождения.

Жгутик, отходящий от заостренного конца, способствует перемещению лейшманий. Для культивирования используют питательную агаризированную среду с добавлением дефибринированной крови кролика. Лейшмании растут также на хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона и в культурах клеток.

Безжгутиковый цикл проходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, лимфатических узлов и макрофагах инфицированного организма. Паразиты имеют округлую форму, без жгутиков, при окраске по Романовскому-Гимзе цитоплазма приобретает серовато-голубой цвет, а ядро - красновато-фиолетовый.

К лабораторному заражению лейшманиями восприимчивы белые мыши, хомяки и обезьяны.

Эпидемиология. Заболевания распространены в странах с теплым и тропическим климатом. Механизм передачи возбудите-

лей трансмиссивный, через укусы переносчиков - москитов. Основными источниками возбудителей при кожном антропонозном лейшманиозе являются человек и собаки; при кожном зоонозном лейшманиозе - песчанки и другие грызуны; при висцеральных лейшманиозах - люди (при индийском висцеральном лейшманиозе) или собаки, шакалы, лисы (при средиземноморском висцеральном лейшманиозе).

Патогенез и клиника. Различают два возбудителя кожного лейшманиоза: *L. tropica minor* - возбудитель антропонозного лейшманиоза (городского типа) и *L. tropica major* - возбудитель зоонозного кожного лейшманиоза (сельского типа).

При антропонозном кожном лейшманиозе инкубационный период составляет несколько месяцев. На месте укуса москита появляется бугорок, который увеличивается и через 3-4 месяца изъязвляется. Язвы чаще располагаются на лице и верхних конечностях. Зоонозный кожный лейшманиоз протекает более остро. Инкубационный период составляет 2—4 недели. Язвы чаще локализуются на нижних конечностях.

Индийский висцеральный лейшманиоз (син.: кала-азар, черная болезнь) вызывается *L. donovani*. Инкубационный период составляет 6-8 месяцев. Поражаются печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг и пищеварительный тракт, кожа темнеет.

При средиземноморском висцеральном лейшманиозе (возбудитель *L. donovani infantum*) наблюдается сходная клиническая картина, кроме изменений со стороны кожи, которая бледнеет.

Микробиологическая диагностика. В исследуемом материале (мазки из бугорков, содержимого язв, окрашенных по Романовскому - Гимзе) обнаруживают мелкие овальные лейшмании. Делают также посевы на питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Профилактика. Для профилактики лейшманиозов уничтожают больных собак, грызунов и москитов. Иммунопрофилактику кожного лейшманиоза осуществляют прививкой живой культурой *L. tropica major*.

14.3.3. Возбудители трипаносомозов

Для человека патогенны *Tripanosoma gambiense* и *Tripanosoma rhodesiense*, вызывающие африканский трипаносомоз (сонную болезнь) и *Tripanosoma cruzi* - возбудитель американского трипаносомоза (болезнь Шагаса). Трипаносомы имеют продолговатое узкое тело со жгутиком и ундулирующей мембраной. Переносчиком африканского трипаносомоза служат мухи цеце, а болезни Шагаса - триатомовые клопы. Болезнь характеризуется длительной лихорадкой, поражением центральной нервной системы, летальным исходом. Основные меры профилактики сводятся к

уничтожению переносчиков. В нашей стране выявляются только завозные случаи трипаносомозов.

Глава 15. ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ

15.1. Возбудители бактериальных инфекций

15.1.1. Возбудитель сибирской язвы

Сибирская язва - острая зооантропонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Bacillus anthracis*, характеризуется тяжелой интоксикацией, поражением кожи, лимфатических узлов и других органов.

Характеристика возбудителя. Сибирезязвенные бациллы - очень крупные грамположительные палочки с обрубленными концами (рис. 15.1), в мазке из чистой культуры располагаются короткими цепочками (стрептобациллы). Неподвижны, образуют расположенные центрально споры, а также капсулу.

Хорошо растут на простых питательных средах, на жидких средах дают придонный рост в виде комочка ваты; на плотных

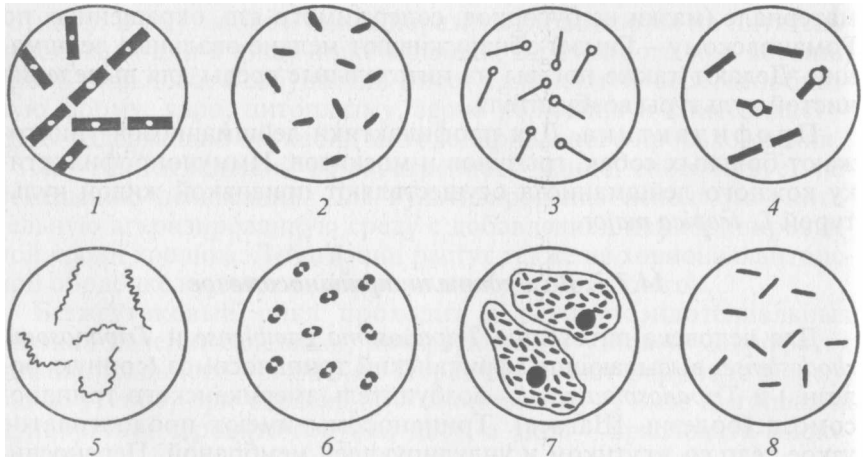


Рис. 15.1. Бактерии - возбудители инфекций наружных покровов:

1 - возбудители сибирской язвы; 2 - возбудители сапа; 3 - клостридии столбняка; 4 - клостридии газовой гангрены; 5 - бледная трепонема; 6 - гонококк; 7- возбудители трахомы;
8 - гарднереллы

средах образуют крупные, с неровными краями, шероховатые матовые колонии (R-форма).

Содержат соматический полисахаридный и белковый капсульный антигены. Образуют белковый экзотоксин, обладающий антигенными свойствами и состоящий из нескольких компонентов (летальный, протективный и вызывающий отеки). Патогенен для человека и многих животных (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, дикие животные). Эти факторы в основном и определяют вирулентность возбудителя.

Эпидемиология и патогенез. Сибирская язва распространена повсеместно, особенно в районах с развитым животноводством. Источник инфекции - больные животные, чаще - крупный рогатый скот: овцы, козы, лошади, олени, буйволы, верблюды и свиньи. Как и для всех зоонозов, для сибирской язвы характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи. Человек заражается в основном контактным путем, реже алиментарно, аэрогенно при уходе за больными животными, убойе, переработке животного сырья, употреблении мяса и других животноводческих продуктов. Восприимчивость к возбудителю относительно невысокая.

В основе патогенеза лежит действие экзотоксина возбудителя, отдельные фракции которого вызывают коагуляцию белков, отек тканей, приводят к развитию токсико-инфекционного шока.

Клиника. Различают кожную, легочную и кишечную формы сибирской язвы. При *кожной (локализованной)* форме на месте внедрения возбудителя появляется характерный сибирезвенный карбункул (геморрагически-некротическое воспаление глубоких слоев кожи с некрозом кожи и образованием буро-черной корки), эта форма сопровождается отеком. *Легочная* и *кишечная* формы относятся к генерализованным формам и выражаются геморрагическим и некротическим поражением соответствующих органов.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат содержимое карбункула, мокрота, кал, кровь и моча. Микробиологическую диагностику проводят с соблюдением правил техники безопасности, как при особо опасных инфекциях. Для диагностики применяют все 5 методов микробиологической диагностики. Мазки окрашивают по Граму, а для обнаружения капсул - по Романовскому - Гимзе, спор - по Ауэске.

Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на МПА и МПБ, а также заражают лабораторных животных (белых мышей, морских свинок). Выделенную чистую культуру идентифицируют по общепринятой схеме с учетом морфологии, характера роста на питательных средах, биохимических и культуральных свойств.

Сибирезвенные антигены определяют в РИФ и реакции термопреципитации по Асколи. Применяют аллергическую внутри-

кожную пробу с антраксином - аллергеном из сибиреязвенных бактерий. На наличие сибиреязвенного антигена в реакции Асколи исследуют также трупы животных, кожу и изделия из нее, шкурки, меха, шерсть и прочие изделия из животного сырья.

Профилактика. Для специфической профилактики используют живую сибиреязвенную вакцину СТИ. Иммунизацию проводят по эпидемиологическим показаниям группам риска. Для экстренной профилактики назначают сибиреязвенный иммуноглобулин.

15.1.2. Возбудитель сапа

Can (malleus) - зоонозная особо опасная инфекционная болезнь, характеризующаяся септикопиемией, образованием в различных органах и тканях специфических гранул, пустул и абсцессов.

Возбудитель сапа *Pseudomonas mallei* (новое название *Burkholderia mallei*) - грамтрицательная палочка (см. рис. 15.1), спор и капсул не образует, хорошо растет на обычных питательных средах. Существуют подвижные и неподвижные штаммы, различающиеся по антигенной структуре. Фактором патогенности является эндотоксин (маллеин), действующий на клетки гладких мышц и различных органов.

Эпидемиология. Основным источником инфекции являются больные парнокопытные животные (лошади, мулы, ослы, верблюды, зебры), а также хищники, поедающие мясо больных животных. Человек также может служить источником возбудителя. Естественная восприимчивость людей невысокая. Механизм передачи возбудителя чаще всего контактный, но возможны респираторный и фекально-оральный, которые реализуются при тесном контакте с больными животными, животным сырьем и несоблюдении санитарно-гигиенических правил.

Клиника. Начало болезни - острое (озноб, головная боль, боли в мышцах). На месте внедрения возбудителя образуются папулы, превращающиеся затем в пустулы и язвы, которые в зависимости от путей инфицирования могут быть на слизистых оболочках носа, зева, в легких и мягких тканях. Заболевание протекает тяжело, летальность достигает 100%.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении возбудителя в отделяемом из носа, в содержимом гнойных очагов, в крови. Применяют серодиагностику (РСК, реакцию агглютинации), а также кожно-аллергическую пробу с маллеином - фильтратом бульонной культуры возбудителя. Материал исследуют при соблюдении правил работы с возбудителями особо опасных инфекций.

Специфическая профилактика не разработана.

15.1.3. Возбудитель мелиоидоза

Мелиоидоз - зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Pseudomonas pseudomallei*, характеризуется явлениями сепсиса, образованием абсцессов в различных органах и тканях. Новое название возбудителя *Burkholderia pseudomallei*. Грамотрицательная палочка окрашивается биполярно, подвижная, растет на обычных питательных средах, при этом вырабатывает экзотоксин, а при гибели высвобождает термостабильный эндотоксин.

Эпидемиология. Источником инфекции являются сельскохозяйственные животные (свиньи, рогатый скот, лошади), грызуны (крысы, мыши), дикие животные (зайцы, обезьяны, кенгуру). Больные животные выделяют возбудитель с испражнениями, мочой, гноем. Механизм передачи инфекции - фекально-оральный, пути передачи - пищевой, водный, контактно-бытовой, не исключен также контактный механизм. Естественная восприимчивость людей невысокая.

Клиника. Болезнь проявляется в септической, легочной и латентной форме. Протекает остро или хронически, иногда молниеносно. При остром течении появляются множественные пустулы на коже, абсцессы во внутренних органах, тяжелые пневмонии, плевриты и т.д. Прогноз неблагоприятный, болезнь в большинстве случаев заканчивается летально.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования - кровь, сыворотка крови, моча, испражнения, мокрота, рвотные массы, гной. Применяют микроскопическое исследование (биполярно окрашенная по Граму палочка), биологический метод (биопроба на мышах, морских свинках), серодиагностику (реакция агглютинации, РСК, РПГА).

Специфическая профилактика не разработана. Основные профилактические мероприятия сводятся к ветеринарному надзору и санитарно-разъяснительной работе в очагах болезни.

15.1.4. Возбудитель столбняка

Столбняк - тяжелая раневая инфекция, вызываемая *Clostridium tetani*, характеризуется поражением нервной системы, приступами тонических и клонических судорог.

Характеристика возбудителя. Подвижная (перитрих) грамположительная палочка (см. рис. 15.1); образует споры, чаще круглые, реже овальные, споры расположены терминально; под микроскопом возбудитель по форме напоминает барабанную палочку.

C. tetani на жидких питательных средах растут придонно, продуцируя сильный экзотоксин. На плотных питательных средах образуют прозрачные или слегка сероватые колонии с шерохова-

той поверхностью. Не расщепляют углеводов, обладают слабым протеолитическим действием.

Основным фактором патогенности является экзотоксин. Тетанолизин и тетаноспазмин оказывают соответственно гемолитическое (вызывает лизис эритроцитов) и спастическое (вызывает непроизвольное сокращение мышц) действие.

S. tetani распространена повсеместно. Являясь нормальным обитателем кишечника травоядных животных, птиц и человека, клостридии попадают в окружающую среду, в почву с фекалиями, где в виде спор могут сохраняться годами, десятилетиями и даже размножаться. Споры столбнячной палочки отличаются термоустойчивостью: при кипячении погибают лишь через 50-60 мин.

Эпидемиология и патогенез. Столбняк распространен по всему миру, чаще встречается в странах с теплым климатом (болезнь «босых ног»), вызывая спорадическую заболеваемость с высокой летальностью. Заражение происходит при проникновении возбудителя в организм через дефекты кожи и слизистых оболочек при ранениях (боевых, производственных, бытовых), ожогах, обморожениях, через операционные раны, после инъекций. При инфицировании пуповины возможно развитие столбняка у новорожденных («пупочный столбняк»). Большой столбняком не заразен для окружающих.

Патогенез. Главным патогенетическим фактором является столбнячный токсин. Палочки столбняка остаются в раневой ткани, т.е. на месте внедрения. От места размножения возбудителя токсин распространяется по кровеносным и лимфатическим сосудам, по нервным стволам, достигает спинного и продолговатого мозга и поражает нервные окончания синапсов, в результате чего нарушается проведение импульсов по нервным волокнам. При столбняке поражается не только нервная система - в патологический процесс вовлекаются все системы организма.

Клиника. У больных наблюдаются спазм жевательных мышц, затрудненное глотание, напряжение мышц затылка, спины (туловище принимает дугообразное положение - опистотонус), груди и живота. Характерны постоянные мышечные боли, повышенная чувствительность к различным раздражителям, частые генерализованные судороги. Болезнь протекает при повышенной температуре тела и ясном сознании.

Микробиологическая диагностика. Микробиологические исследования лишь подтверждают клинический диагноз. Для бактериологического исследования берут материал из раны и очагов воспаления, а также кровь. В культурах выявляют столбнячный токсин, проводя опыт на мышах, у которых развивается характерная клиническая картина. Обнаружение столбнячного токсина при наличии грамположительных палочек с круглыми

терминальными спорами позволяет сделать заключение, что в исследуемом материале присутствует *C. tetani*.

Специфическое лечение. Применяют противостолбнячную анитоксическую сыворотку или противостолбнячный иммуноглобулин человека.

Профилактика. Надежным способом защиты от столбняка является специфическая профилактика, которая состоит в проведении плановой и экстренной иммунизации. Экстренная иммунизация осуществляется у привитых детей и взрослых в случаях травм, ожогов и обморожений, укусов животными, при внебольничных абортах путем введения 0,5 мл сорбированного столбнячного анатоксина; непривитым вводят 1 мл столбнячного анатоксина и 250 МЕ человеческого иммуноглобулина. При отсутствии последнего после предварительной внутрикожной пробы вводят противостолбнячную гетерологичную сыворотку в дозе 3 000 МЕ.

Для создания искусственного активного иммунитета в плановом порядке применяют адсорбированный столбнячный анатоксин в составе вакцин АКДС и АДС или секстанатоксина. Вакцинацию начинают с 3-5-месячного возраста и затем периодически проводят ревакцинации в соответствии с календарем прививок.

15.1.5. Возбудители анаэробной инфекции

Анаэробная инфекция - болезнь, вызываемая облигатными анаэробными бактериями в условиях, благоприятствующих жизнедеятельности этих микробов. Анаэробы могут поражать любые органы и ткани.

Возбудители газовой гангрены

Газовая гангрена - раневая инфекция, вызываемая бактериями рода *Clostridium*, характеризуется быстро наступающим и распространяющимся некрозом преимущественно мышечной ткани, тяжелой интоксикацией и отсутствием выраженных воспалительных явлений. Основными возбудителями являются *C. perfringens*, *C. novii*, *C. ramosum*, *C. septicum*. Первое место по частоте встречаемости и тяжести вызываемого заболевания занимает *C. perfringens*.

Характеристика возбудителей. Палочковидные, грамположительные бактерии (см. рис. 15.1), образующие споры, чаще субтерминальные. В пораженных тканях клостридии газовой гангрены формируют капсулы, обладающие антифагоцитарной активностью, при попадании в окружающую среду образуют споры.

Клостридии обладают высокой ферментативной активностью, расщепляют углеводы с образованием кислоты и газа; проявляют гистолитическую активность.

Каждый вид клостридии разделяется на серовары, продуцирующие экзотоксины и различающиеся по антигенным свойствам. Некоторые токсины обладают свойствами ферментов.

Клостридии газовой гангрены образуют экзотоксин - α -токсин, являющийся лецитиназой, а также гемолизины, коллагеназу, гиалуронидазу и ДНКазу.

Эпидемиология. Возбудители газовой гангрены, являясь нормальными обитателями кишечника животных и человека, с фекалиями попадают в почву, где споры сохраняются длительное время. В некоторых почвах клостридии могут размножаться.

Газовая гангрена особенно распространена в период войн, в мирное время встречается при тяжелых травмах (транспортных или полученных при сельскохозяйственных работах, стихийных бедствиях, после внебольничных абортов) и несвоевременной хирургической обработке ран.

Патогенез. Возникновению газовой гангрены способствует ряд условий: попадание микробов в рану (заболевание обычно вызывается ассоциацией нескольких видов анаэробов и реже одним из них), наличие некротических тканей, снижение резистентности макроорганизма. В некротических тканях анаэробы часто находят условия гипоксии, благоприятные для их размножения. Образованные ими токсины и ферменты приводят к повреждению здоровых тканей и тяжелой общей интоксикации организма.

Клиника. Клиническая картина разнообразна, проявляется отеком, газообразованием в ране, выраженной интоксикацией организма. Течение болезни усугубляют сопутствующие бактерии (стафилококки, протей, кишечная палочка, бактероиды).

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое, которые микроскопируют и проводят бактериологическое исследование в анаэробных условиях. Токсин идентифицируют с помощью реакции нейтрализации на животных (мышах, морских свинках).

Профилактика. Для специфической активной иммунизации применяют анатоксины *C. perfringens* и *C. novii* в составе секстанатоксина, создающие анитоксический иммунитет.

15.1.6. Условно-патогенные микробы

Граница между патогенными и непатогенными микробами четко не обозначена. Микробы нередко высеваются из организма совершенно здорового человека, и эти же микробы могут вызывать тяжелейшую болезнь человека, нередко со смертельным исходом. Такие микробы называют *условно-патогенными*, или *микробами-оппортунистами*.

Обычная кишечная палочка, являющаяся спутником человека от рождения до смерти и когда-то считавшаяся непатогенным мик-

робом, попав в чужую экологическую нишу, на фоне снижения резистентности организма может вызывать гнойные отиты, пневмонии, перитониты, абсцессы мягких тканей и даже сепсис.

В настоящее время появился термин «*клиническая микробиология*», под которым подразумевают тот раздел микробиологии, который изучает инфекционные процессы, вызванные условно-патогенными микробами. Обычно условно-патогенные микробы вызывают гнойно-воспалительные процессы различной локализации. Возбудителями гнойно-воспалительных болезней могут быть представители нормальной микрофлоры человека и микробы, обитающие в окружающей среде и обладающие низкой патогенностью для человека: все стафилококки, многие стрептококки, бактерии, некоторые нейссерии, эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтеробактеры, цитробактеры, псевдомонады, грибы и др. Эти слабопатогенные микробы могут вызвать гнойно-воспалительные болезни только в тех случаях, когда создаются условия для их интенсивного размножения и естественная сопротивляемость макроорганизма резко снижена. Люди со сниженной резистентностью называются *иммунокомпрометированными хозяевами*. Это состояние может быть вызвано длительным заболеванием (хроническая пневмония, хронический пиелонефрит и др.), обширным хирургическим вмешательством, онкологическими заболеваниями, врожденными иммунодефицитами.

Кроме того, экстенсивное применение антибиотиков без должных показаний приводит к селекции наиболее резистентных к этим препаратам штаммов бактерий, постоянно циркулирующих в стационарах. Как правило, госпитальные штаммы бактерий полирезистентны к большинству применяемых в больницах антибиотиков и дезинфектантов.

Большое количество *иммунокомпрометированных хозяев* находится в различных стационарах: хирургических отделениях, ожоговых центрах, отделениях реанимации и интенсивной терапии, отделениях недоношенных детей и др. Поэтому оппортунистические инфекции обычно носят характер госпитальных инфекций.

Распространению госпитальных инфекций немало способствуют антисанитарные условия пребывания больных в стационарах, огрешности медицинских работников в соблюдении асептики и антисептики. Часто медицинский инструментарий и аппаратура (катетеры, бронхоскопы и др.) не подвергаются достаточной дезинфекции и стерилизации, иногда условно-патогенные бактерии можно обнаружить даже на перевязочном и шовном материалах, в готовых лекарственных формах.

В ряде случаев условно-патогенные микробы контаминируют (заселяют) больничную аппаратуру, служащую для обследования и лечения больных, или аптечные приборы, используемые для

приготовления лекарственных форм. Например, контаминация псевдомонадами дистиллятора приводит к тому, что дистиллированная вода, на которой готовят многие лекарства, содержит *P. aeruginosa*, которые вместе с лекарством попадают в организм больного.

Диагностика оппортунистических инфекций связана с многими трудностями из-за многообразия локализации воспалительных процессов и, следовательно, симптоматики болезней. Кроме того, обнаружение в гное или мокроте стафилококка или других условно-патогенных бактерий не служит доказательством их этиологической роли, поскольку они являются представителями нормальной микрофлоры человеческого тела. Для доказательства этиологической значимости выделенных микробов-оппортунистов необходимы *количественные исследования*, свидетельствующие о необычной для данного микроба высокой концентрации в исследуемом субстрате (*количество микробных клеток в 1 мл или в 1 г исследуемого материала*). Другим доказательством этиологической значимости выделенной культуры может служить положительная сероконверсия - нарастание титров антител к данному микробу при наблюдении больного в течение 2-3 недель.

Материал для клинического микробиологического исследования с учетом патогенеза болезни и особенностей предполагаемого возбудителя берут с соблюдением всех 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 часов эту пробу можно хранить в холодильнике. Чем скорее проба будет отправлена в лабораторию в сопровождении соответствующей документации (направление), тем больше вероятность получить достоверные результаты. Простейшим вариантом такой транспортировки может быть доставка в шприце, которым пунктировали полость с воспалительным процессом (игла шприца после пунктирования должна быть воткнута в резиновую пробку).

Условно-патогенные бактерии могут быть обнаружены не только в патологическом материале, взятом от больного, но и в смывах с предметов окружающей среды (халатов, рук персонала больницы или аптеки, инструментов, посуды), а также в готовых лекарственных формах. Смывы производят стерильным тампоном, смоченным стерильным изотоническим раствором хлорида натрия с последующим посевом на среды накопления, дифференциально-диагностические и элективные среды. Выделенные чистые культуры идентифицируют до вида. По требованию лечащих врачей или врачей-эпидемиологов лаборатория проводит дополнительные исследования по определению чувствительности выделенных бактерий к антибиотикам (антибиотикограмма), фагам,

бактериоцинам и другим маркерам для оценки эпидемиологической ситуации в стационаре.

Кокки

В эту группу входят патогенные и условно-патогенные для человека круглые формы бактерий, среди которых есть строгие анаэробы (пептококки, пептострептококки, вейлонеллы), факультативные анаэробы и аэробы (стафилококки, стрептококки, нейссерии). Все они могут вызвать у человека гнойно-воспалительные болезни различной локализации и тяжести.

Стафилококки. К роду *Staphylococcus* относятся 3 вида: *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*.

Характеристика стафилококков. Все виды стафилококков представляют собой округлые клетки; в мазке они обычно располагаются несимметричными гроздьями («гроздья винограда»), но встречаются одиночные клетки и пары клеток. Грамположительны. Спор не образуют, жгутиков не имеют, могут образовывать L-формы. У некоторых штаммов можно обнаружить капсулу.

Стафилококки хорошо растут на простых средах. На плотных средах образуют гладкие, выпуклые колонии с различным пигментом. Обладают сахаролитическими и протеолитическими ферментами. Стафилококки могут вырабатывать гемолизины, фибринолизин, фосфатазу, лактамазу, бактериоцины, энтеротоксины, коагулазу, ДНКазу, лейкоцидины, лецитовителлазу и др.

Антигенная структура стафилококков сложная и вариабельная. Известно около 30 антигенов, представляющих собой белки, полисахариды и тейхоевые кислоты.

Патогенез. Источником стафилококков являются человек и некоторые виды животных (больные или носители). Механизмы передачи - респираторный, контактно-бытовой, алиментарный. Восприимчивость людей всеобщая.

Клиника. Известно около 120 клинических форм проявления стафилококковых инфекций, которые имеют местный, системный или генерализованный характер. К ним относятся гнойно-воспалительные болезни кожи и мягких тканей (фурункулы, абсцессы, пиодермиты и др.), поражения глаз, уха, носоглотки, урогенитального тракта, пищеварительной системы (интоксикации) и других органов.

Микробиологическая диагностика. Отнесение культуры к роду стафилококков основывается на типичной морфологии и окраске клеток, их взаимном расположении и анаэробной ферментации глюкозы. Для видовой идентификации используют в основном способность микроорганизмов синтезировать плазмокоагулазу, лецитовителлазу, анаэробно ферментировать маннит и

глюкозу. В сомнительных случаях ставят тесты на ДНКазу и с-токсин. Поскольку стафилококки являются представителями нормальной микрофлоры человеческого тела, микробиологическая диагностика стафилококковых инфекций не может ограничиться выделением и идентификацией возбудителей - необходимо использование количественных методов исследования.

Лечение и профилактика. В случае тяжелых стафилококковых инфекций, не поддающихся лечению антибиотиками, используют анитоксическую противостафилококковую плазму или иммуноглобулин, который получают из крови добровольцев-доноров, иммунизированных адсорбированным стафилококковым анатоксином. Этот анатоксин применяют для активной иммунизации плановых хирургических больных и беременных.

Стрептококки. Род стрептококков (*Streptococcus*) состоит из более чем 20 видов, среди которых есть представители нормальной микрофлоры человеческого тела и возбудители тяжелых инфекционных эпидемических болезней человека.

Стрептококки - это мелкие, шаровидные клетки, располагающиеся цепочками или попарно, грамположительные, спор не образуют, неподвижные. Большинство штаммов имеет капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты. Клеточная стенка содержит белки и пептидогликаны. Легко переходят в L-формы. Возбудители растут на средах, обогащенных углеводами, кровью, сывороткой, асцитической жидкостью. На плотных средах обычно растут мелкими серыми колониями. Капсульные штаммы стрептококков группы А образуют слизистые колонии. На жидких средах стрептококки обычно дают придонный рост. По характеру роста на кровяном агаре выделяют на культуральные варианты: α-гемолитические (зеленящие), р-гемолитические (полный гемолиз) и негемолитические.

Стрептококки делятся на серогруппы (А, В, С... О). Стрептококки группы А вырабатывают более 20 веществ, обладающих антигенностью и агрессивностью. На поверхности клетки имеется белковый антиген М, который тесно связан с вирулентностью (препятствует фагоцитозу). Этот белок определяет типовую принадлежность стрептококков. К факторам патогенности относят стрептокиназу (фибринолизин), ДНКазу, гиалуронидазу, эритрогенин и др.

Наиболее патогенны для человека гемолитические стрептококки группы А-*S. pyogenes*. Этот вид вызывает у человека многие болезни: скарлатину, рожу, ангину, импетиго, острый гломеруло-нефрит, острый и подострый эндокардит, послеродовой сепсис, хронический тонзиллит, ревматизм.

Микробиологическая диагностика. В случае стрептококковых инфекций микробиологические методы диагностики имеют невысокое диагностическое значение из-за широкого распространения стрептококкового носительства.

Пневмококки. *Streptococcus pneumoniae* - грамположительные диплококки, обычно ланцетовидные или располагающиеся в виде цепочек. Имеют полисахаридную капсулу, которая позволяет легко «типировать» их специфическими антисыворотками. Пневмококки неподвижны, спор не образуют. При культивировании на искусственных питательных средах теряют капсулу и переходят из S- в R-форму. Хорошо растут на кровяных и сывороточных средах.

По капсульному антигену пневмококки делятся на 85 сероваров.

Нейссерии. Наиболее патогенные для человека виды нейссерий описаны в главах, посвященных инфекциям, которые передаются контактным (гонорея) и респираторным (менингококковый менингит) путями.

Энтеробактерии

Клебсиеллы. *Klebsiella* - это условно-патогенные грамотрицательные бактерии, при определенных условиях вызывающие гнойно-воспалительные процессы во многих органах (чаще всего в дыхательной системе).

Клебсиеллы - короткие толстые палочки, в препарате располагаются поодиночке, парами или короткими цепочками. Неподвижны, спор не образуют, имеют выраженную капсулу, грамотрицательны.

Клебсиеллы не требовательны к питательным средам: на жидких средах вызывают равномерное помутнение, на плотных образуют блестящие выпуклые слизистые колонии.

Клебсиеллы имеют 12 O-антигенов (ЛПС) и 82 полисахаридных капсульных K-антигена, на основе которых их серотипируют.

Патогенез. Патогенность клебсиелл связана с наличием капсулы, защищающей микробы от фагоцитоза, и с действием эндотоксина. Кроме того, они продуцируют термостабильный энтеротоксин, который усиливает выпот жидкости в просвет кишки.

Клиника. Клебсиеллы вызывают воспалительные болезни не только дыхательных путей, но и слизистой оболочки мочеполовых органов, конъюнктивиты, менингиты, сепсис, послеродовые гнойные осложнения, острые кишечные инфекции.

Микробиологическая диагностика. Выбор материала для исследования зависит от локализации процесса. Выделяется чистая культура и идентифицируется по морфологическим, тинкториальным, биохимическим и антигенным свойствам.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

Протеи. Протеи (*Proteus*) являются частой причиной внутрибольничных инфекций, вызывая гнойно-септические болезни. Часто встречающиеся виды *P. vulgaris*, *P. mirabilis*.

Протеи - грамотрицательные палочки, иногда встречаются кокковидные и нитевидные формы, спор и капсул не образуют. Жгутики расположены перитрихально.

Протеи нетребовательны к питательным средам, на агаре дают «ползучий рост» (роящиеся формы).

Протеи имеют *O-антигены*, по которым они делятся на 49 серогрупп, и 19 *H-антигенов*.

Протеи являются обитателями кишечника многих видов животных и человека. Их часто обнаруживают в сточных водах, почве.

Патогенез и клиника. Протеи - условно-патогенные бактерии, их патогенность обусловлена эндотоксином, с которым связаны также вирулентные свойства бактерий. При большой заражающей дозе возможны пищевые токсикоинфекции, при внекишечных локализациях - гнойно-воспалительные болезни (эндокардит, пиелонефрит, пневмония). При этом протей часто ассоциируется с другими грамотрицательными палочками (эшерихиями, псевдомонадами), со стафилококками, с клостридиями.

Для микробиологической диагностики применяют бактериологический метод.

Профилактика. Для специфической профилактики существует убитая ассоциированная вакцина, включающая протейные, стафилококковые и синегнойные антигены. Однако такая вакцина имеет ограниченное применение.

Псевдомонады (синегнойная палочка)

Псевдомонады вызывают гнойно-воспалительные болезни различной локализации с разнообразными клиническими проявлениями. Псевдомонады относятся к роду *Pseudomonas*, типовой вид - *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa - грамотрицательная подвижная палочка, растет на обычных питательных средах. При росте синтезирует пигмент - пиоцианин, окрашивающий питательную среду в сине-зеленый цвет. Сахаролитически малоактивен, обладает гемолитической и протеолитической активностью.

Синегнойная палочка имеет *O-* и *H-*антигены, антигенными свойствами обладают токсины, адгезии, пили, ферменты. Различают около 200 серогрупп.

Патогенез и клиника. Синегнойная палочка за счет пилей адгезируется на клетках организма, продуцирует экзотоксин *A* (цитотоксин), гемолизины, лейкоцидин, многие ферменты агрессии (коагулазу, эластазу и др.). От фагоцитоза микроб защищен капсулоподобной слизью. Клеточная стенка содержит эндотоксин.

Синегнойная палочка вызывает у человека гнойно-воспалительные болезни различной локализации (осложнения послеоперационных ран, эндокардиты, остеомиелиты, пневмонии, менин-

гиты, абсцессы мозга и др.). Выделяется из очагов воспаления, часто в ассоциациях с другими условно-патогенными бактериями, от большого со сниженным иммунным статусом. Синегнойная палочка - частая причина внутрибольничных инфекций.

Лабораторная диагностика. Исследуемый материал берут в зависимости от локализации воспалительного процесса, чистую культуру идентифицируют по биологическим свойствам (восстановление нитрита до азота, разжижение желатины, окисление глюкозы). Применяют серологические методы (реакция агглютинации, РПГА).

Профилактика. Разработана ассоциированная вакцина, включающая антигены синегнойной палочки, протей, стафилококка.

Неспорообразующие анаэробы

Неспорообразующие анаэробы (неклостридиальные) - это грам-отрицательные (бактероиды, фузобактерии, вейлонеллы) и грам-положительные (актиномицеты, пептококки, пептострептококки), палочковидные и кокковидные бактерии с разнообразными биологическими свойствами. Они составляют обширную группу облигатных анаэробов, включающую различные таксономические категории.

Характеристика возбудителей. Микроорганизмы культивируются в строгих анаэробных условиях, отличаются полиморфизмом, обладают различной степенью ферментативной активности. Антигенные свойства у отдельных видов изучены недостаточно. Факторами патогенности являются капсулы, ферменты, ЛПС у грамотрицательных бактерий.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Неспорообразующие анаэробы являются составной частью нормальной микрофлоры человека. Особенно обильно ими заселены слизистые оболочки ротовой полости, толстой кишки и гениталии у женщин.

Эпидемиология инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробами, не изучена. Заболевания чаще вызываются собственными, эндогенными, бактериями, главным образом при снижении резистентности организма хозяина.

Неспорообразующие анаэробы вызывают самые 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 анаэробов с аэробами.

Для микробиологической диагностики используют гной или пораженную ткань, кровь; проводят бактериоскопию и бактериологическое исследование.

Специфическая профилактика отсутствует.

Гарднереллы

Гарднереллы в ассоциации с облигатными анаэробами поражают влагалище, передаются половым путем, представлены видом *Gardnerella vaginalis*.

Характеристика возбудителя. Гарднереллы представляют собой мелкие палочки (см. рис. 15.1) или коккобактерии, часто образуют скопления. Это факультативные анаэробы, требовательны к питательным средам.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек. Механизм передачи контактный, путь - половой. Восприимчивость к гарднереллам низкая, чаще болеют женщины репродуктивного возраста.

Патогенез. Гарднереллы участвуют в нарушении состава вагинальной микрофлоры, связанное с замещением лактобацилл анаэробными бактериями и гарднереллами. Это нарушение получило название «бактериальный вагиноз». При этом заболевании в отличие от вагинита отсутствует воспалительная реакция. Предрасполагающими факторами служат сахарный диабет, беременность, применение гормональных противозачаточных средств, менопауза, эндокринные нарушения.

Клиника. Клиническая картина характеризуется образованием пенистых влагалищных выделений белого или серого цвета с резким неприятным «рыбным» запахом.

Микробиологическая диагностика. Исследуют мазки из влагалища и шейки матки бактериоскопическим и бактериологическим методами.

Специфическая профилактика отсутствует.

15.1.7. Возбудитель урогенитального хламидиоза

Урогенитальный хламидиоз - самая распространенная из инфекционных болезней, передающихся половым путем. Характеризуется поражением мочеполового тракта, обычно малосимптомным течением, но тяжелыми последствиями, например, бесплодием. Возбудителями являются некоторые из сероваров *Chlamydia trachomatis*.

Характеристика возбудителя. Хламидии представляют собой кокки, не имеют жгутиков, капсул, спор. Располагаются поодиночке внутри клеток, так как являются облигатными внутриклеточными паразитами. Грамотрицательны, для их окраски применяют также метод Романовского - Гимзы.

C. trachomatis - облигатный внутриклеточный паразит, его культивируют в живых клетках: на куриных эмбрионах, в организме лабораторных животных, в культуре клеток.

Антигенная структура *C. trachomatis* представлена родоспецифическим О-антигеном (ЛПС), на основании различий в строении

которого выделяют 15 сероваров. Из факторов патогенности у хламидий известен эндотоксин.

Эпидемиология. Урогенитальный хламидиоз - антропонозная инфекция: источником ее являются больные люди. Особенно опасны женщины, у которых болезнь протекает малосимптомно. Заражение происходит через слизистые оболочки, основной путь передачи - половой контакт, возможен также контактно-бытовой путь. Доказана передача хламидий от инфицированной матери плоду во время беременности. Восприимчивость к этой болезни высокая. Полагают, что около 50% мужчин и женщин земного шара страдают урогенитальным хламидиозом.

Патогенез. Заражение происходит через слизистые оболочки мочеполовых органов. Возбудитель вызывает воспалительный процесс в уретре мужчин или в уретре и канале шейки матки у женщин. Далее развивается восходящая инфекция, возникают сальпингиты, простатиты, эпидидимиты. В результате воспалительного процесса образуются спайки и рубцы. Иногда поражаются также крупные суставы.

Клиника. Симптомы: выделения, зуд, гиперемия слизистых оболочек мало выражены. У женщин проявления болезни незначительны. Болезнь может принять хроническую форму.

S. trachomatis могут попасть на слизистую оболочку глаз, например, при купании в бассейне и вызвать воспаление конъюнктивы, которое так и называют - «конъюнктивит бассейнов».

Во время родов больная хламидиозом мать может заразить новорожденного, и тогда у ребенка развиваются конъюнктивит, отит, пневмония.

Микробиологическая диагностика. При заболевании глаз применяют микроскопический метод - в соскобе эпителия конъюнктивы выявляют внутриклеточные включения (тельца Хальбершtedтера-Провачека). При поражении мочеполового тракта могут быть использованы сложный бактериологический метод (на культуре клеток), серологические методы (РСК, РПГА, ИФА с парными сыворотками), но наиболее распространено обнаружение хламидийного антигена с помощью РИФ и ИФА.

Профилактика только неспецифическая. Предложена индивидуальная (экстренная) профилактика полового пути передачи хламидий с помощью раствора мирамистина.

15.1.8. Возбудитель трахомы

Трахома - хроническая инфекционная болезнь, характеризуется поражением конъюнктивы и роговицы глаз, иногда приводящим к слепоте. Возбудителями трахомы являются *Chlamydia trachomatis*.

Эпидемиология. Трахома - антропонозная инфекция, от человека человеку передается контактным путем - при непосред-

ственном контакте или через предметы. Восприимчивость к трахоме высокая, особенно в детском возрасте. Существуют семейные очаги болезни. Трахома встречается в странах Азии, Африки, Южной Америки - в основном в регионах с низким уровнем гигиены. В России отмечаются спорадические, главным образом завозные случаи.

Патогенез и клиника. Возбудитель трахомы эпителиотропен (см. рис. 13.1). Попадая на слизистую оболочку глаз, он проникает в эпителий конъюнктивы и роговицы, где размножается, разрушая клетки. В результате на месте поражения образуются рубцы, что приводит к слепоте. Болезнь протекает как хронический кератоконъюнктивит, чаще двусторонний. Нередко наблюдаются реинфекции, причем повторное заболевание характеризуется более тяжелым течением.

Микробиологическая диагностика. Исследуют соскоб конъюнктивы. В клетках при окраске по методу Романовского - Гимзы обнаруживают цитоплазматические включения - тельца Хальберштедтера - Провачека. Используют также РИФ и ИФА для выявления специфического антигена.

Профилактика неспецифическая - повышение санитарно-гигиенической культуры населения.

15.1.9. Возбудитель венерического лимфогранулематоза

Венерический лимфогранулематоз (ВЛГ) - болезнь, передающаяся половым путем, характеризуется поражением половых органов и регионарных лимфатических узлов. Возбудителями ВЛГ являются два серовара *Chlamydia trachomatis* (L_1 и L_2).

Эпидемиология. Источник инфекции - больной человек. Инфекция передается половым путем, реже через предметы обихода. ВЛГ встречается в странах с тропическим и субтропическим климатом (в Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америке), характеризуется высокой восприимчивостью.

Патогенез. Заражение происходит через слизистые оболочки половых органов. Возбудитель не только поражает цилиндрический эпителий, но и обладает лимфотропностью.

Клиника. После инкубационного периода, который продолжается 3-30 дней, появляются признаки поражения наружных половых органов - папулы, эрозии, язвочки. Затем микробы проникают в регионарные лимфатические узлы (обычно паховые), где интенсивно размножаются. Образуются бубоны, которые затем разрушаются, и появляются деструктивные изменения в окружающих тканях. Могут поражаться и другие органы.

Для микробиологической диагностики применяют бактериологический, серологический и аллергологический методы.

Специфическая профилактика не разработана.

15.1.10. Возбудитель сифилиса

Сифилис - венерическая инфекционная болезнь, характеризующаяся первичным аффектом, высыпаниями на коже и слизистых оболочках с последующим поражением различных органов и систем. Возбудитель сифилиса - *Treponema pallidum*.

Характеристика возбудителя. *T. pallidum* имеет 8-12 завитков (см. рис. 15.1), двигательный аппарат представлен фибриллами. Слабо воспринимает анилиновые красители, по Граму не окрашивается, по Романовскому - Гимзе окрашивается в бледно-розовый цвет. Выявляется при импрегнации серебром, а также с помощью фазово-контрастной и темнопольной микроскопии.

Вирулентные штаммы на питательных средах не растут. Факторами патогенности являются липопротеины.

Эпидемиология. В естественных условиях болеет только человек, сифилис распространен повсеместно. Заражение происходит контактно-половым, реже контактно-бытовым и трансплацентарным путями. Возможно заражение кровью, собранной у инфицированных лиц на раннем этапе инфекции.

Патогенез и клиника. Инкубационный период составляет 3-4 недели. Болезнь протекает в несколько периодов.

Первичный период характеризуется появлением твердого шанкра (язвочки с твердыми краями) на месте внедрения возбудителя (слизистая оболочка половых органов, рта), увеличением и воспалением лимфатических узлов. Это стадия *первичного сифилиса*, она продолжается 6-7 недель.

Вторичный период длится годами и характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках папулезных, везикулезных или пустулезных высыпаний, а также поражением печени, почек, костной и нервных систем.

Во время *третичного периода* образуются сифилитические бугорки - гуммы в указанных выше органах. Эта стадия длится десятилетиями. Без лечения может наступить *четвертичный период* - спинная сухотка, которая характеризуется развитием прогрессирующего паралича вследствие поражения центральной нервной системы.

Лабораторная диагностика. Используют бактериоскопический и серологический методы в зависимости от стадии болезни. Бактериоскопическое исследование проводят при первичном сифилисе и в период высыпаний при вторичном сифилисе. Материалом для исследования служат отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из высыпаний на коже. Серологическую диагностику проводят с помощью комплекса серологических реакций, при этом в качестве отборочных тестов ставят РСК с трепонемным и кардиолипидным антигенами (реакция Вассермана) и реакцию микропреципитации с кардио-

липиновым антигеном. Окончательный диагноз ставят на основании результатов РИФ (непрямой метод) и РИБТ (реакции иммуноблизации бледных трепонем).

Специфическая профилактика отсутствует. Эффективна индивидуальная (экстренная) профилактика сифилиса с помощью раствора мирамистина.

15.1.11. Возбудитель гонореи

Гонорея - инфекционная венерическая болезнь, вызываемая гонококком, характеризуется гнойным воспалением слизистых оболочек, чаще мочеполовой системы. Возбудитель гонореи - гонококк, *Neisseria gonorrhoe*.

Характеристика возбудителя. Гонококк - грамтрицательный диплококк бобовидной формы (см. рис. 15.1), неподвижен; спор и капсул не образует, имеет пили. В гнойном отделяемом характерно расположение гонококков внутри и вне фагоцитирующих клеток - лейкоцитов (незавершенный фагоцитоз).

Гонококк - аэроб, требователен к питательным средам. Для культивирования применяют сывороточный, асцитический, кровяной или шоколадный агары.

Фактором патогенности является эндотоксин - ЛПС клеточной стенки, выделяемый при разрушении микробной клетки.

Эпидемиология. Гонорея - строго антропонозная болезнь. Единственным источником инфекции является больной человек. Основной путь передачи инфекции - половой, при бленнорее заражение новорожденного происходит через инфицированные родовые пути матери. Редко возможно бытовое заражение через инфицированные предметы домашнего обихода (постельное белье, полотенце, мочалка).

Патогенез. Гонококки, попав в организм человека, прикрепляются с помощью пилей к эпителиальным клеткам слизистых оболочек (мочевыводящих путей, половых органов, глаз, глотки, прямой кишки), проникают внутрь клеток, там размножаются; погибают, высвобождают эндотоксин, вызывают воспалительный процесс с обильной миграцией лейкоцитов. Гонококки фагоцитируются лейкоцитами, размножаются в них и не перевариваются (незавершенный фагоцитоз).

Клиника. Инкубационный период составляет 2-4 дня. Клинически гонорея проявляется чаще всего в виде уретрита, цервицита (у женщин), простатита (у мужчин), бленнорей у детей. В запущенных случаях могут развиваться артрит, эндокардит, менингит. Иногда гонококковая инфекция протекает бессимптомно.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики - бактериоскопия препаратов гнойного отделяемого, окрашенного по Граму или метиленовым синим. При отсут-

ствии результатов бактериоскопии применяют бактериологический метод. При хронической гонорее используют серологические методы - РСК или РПГА.

Специфическая профилактика не разработана. Экстренная профилактика: сразу после «случайного» полового контакта рекомендуется местное применение раствора мирамистина или биглюконата хлоргексидина.

15.2. Возбудители вирусных инфекций наружных покровов

15.2.1. Вирус бешенства

Бешенство (син. водобоязнь, гидрофобия) - вирусная инфекционная болезнь, развивающаяся после укуса или ослюнения раны инфицированным животным. Характеризуется поражением центральной нервной системы с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры, заканчивается летально.

Характеристика возбудителя. РНК-содержащий вирус, имеет форму пули, состоит из сердцевины, окруженной суперкапсидом с гликопротеиновыми шипиками. Существуют два типа вируса бешенства: дикий (уличный), циркулирующий среди животных, патогенный для человека, и фиксированный (*virus fixe*), полученный Л. Пастером и непатогенный для человека. Оба типа идентичны по антигенности.

Вирус культивируют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (белых мышей, хомячков, овец и др.) и в культуре клеток; возможна адаптация вируса к куриным эмбрионам. В мозговой ткани зараженных животных образуются цитоплазматические включения, содержащие антиген вируса.

Эпидемиология. Источниками инфекции в природных очагах служат лисы, волки, енотовидные собаки, песцы, шакалы, летучие мыши; в антропургических очагах - собаки и кошки. Вирус бешенства накапливается в слюнных железах больного животного и выделяется со слюной. Механизм передачи возбудителя - контактный, при укусах, реже при обильном ослюнении поврежденных наружных покровов.

У собаки после инкубационного периода (14-16 дней) появляются возбуждение, обильное слюнотечение, рвота и водобоязнь. Животное грызет место укуса, посторонние предметы, бросается на людей, животных. Через 1 - 3 дня наступают паралич и смерть.

Патогенез. Вирус, попав со слюной больного животного в поврежденные наружные покровы человека, распространяется по нервным стволам, достигает головного и спинного мозга, где размножается. В цитоплазме нейронов мозга обнаруживаются

тельца Бабеша - Негри. Затем из мозга вирус попадает в слюнные железы и выделяется со слюной.

Клиника. Инкубационный период при бешенстве у человека длится от 10 дней до 2 месяцев, иногда до года и более, что зависит от характера и локализации повреждения. Короткий инкубационный период отмечается при множественных укусах в голову, более продолжительный - при укусах в конечности. В начале заболевания появляются недомогание, страх, беспокойство и бессонница, затем развиваются рефлекторная возбудимость, спазматические сокращения мышц глотки и гортани, шумное и судорожное дыхание. Судороги усиливаются при виде льющейся воды (гидрофобия), от дуновения ветра (аэрофобия), яркого света (фотофобия), шума (акустикобобия) и при других воздействиях, появляются галлюцинации. В конце болезни возникают параличи мышц конечностей и дыхания. Летальность составляет около 95%.

Лабораторная диагностика. При бешенстве диагностика посмертная. В мазках-отпечатках из ткани мозга выявляют тельца Бабеша - Негри. Вирусы в клетках обнаруживают также с помощью РИФ. Вирус выделяют из патологического материала биопробой на белых мышах. Определить антитела у больных можно с помощью РСК и ИФА.

Специфическая профилактика. Первую вакцину против бешенства приготовил Л. Пастер из фиксированного вируса бешенства, который он получил из вирулентного «уличного» штамма путем многократных пассажей его через мозг кроликов (метод аттенуации).

В настоящее время для профилактики используют инактивированную культуральную вакцину. Разрабатывается генно-инженерная вакцина. При множественных укусах для ускоренной защиты создают пассивный иммунитет введением антирабического иммуноглобулина.

15.2.2. Вирус простого герпеса

Вирус простого герпеса (ВПГ) вызывает герпетическую инфекцию, или простой герпес, характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.

Характеристика возбудителя. ВПГ - *Herpes simplex*, содержит ДНК. По морфологическим и химическим свойствам ВПГ не отличается от вирусов ветряной оспы и опоясывающего герпеса. Различают 8 антигенных типов ВПГ, из них наиболее распространены вирусы типов 1 и 2 (вирус герпеса человека тип 1, тип 2).

Для культивирования вируса применяют куриный эмбрион и культуру клеток. Вирус патогенен для многих животных. При

экспериментальном заражении кроликов в роговицу глаза ВПГ вызывает кератит, при введении в мозг - энцефалит.

Эпидемиология. Источник инфекции - больной или носитель. ВПГ передается преимущественно контактным путем (при поцелуях, половых контактах), через предметы обихода, реже воздушно-капельным путем, через плаценту, при рождении ребенка. Возможна реактивация вируса при снижении иммунитета (рецидивирующий герпес). ВПГ типа 1 поражает слизистые оболочки ротовой полости и глотки, вызывает энцефалиты, а ВПГ типа 2 - гениталии (генитальный герпес).

Патогенез. Различают первичный и рецидивирующий простой герпес. При первичном герпесе вирус, попав на слизистые оболочки и кожу, размножается, поражая слизистые оболочки рта, глаз, носа и мочеполового тракта, а затем разносится кровью в другие органы и ткани. Чаще вирус вызывает бессимптомную или латентную инфекцию.

Большинство людей (70-90%) являются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в ганглиях, вызывая в нейронах латентную персистирующую инфекцию. Обычно проявлению простого герпеса способствуют факторы, снижающие иммунитет, - переохлаждение, травма, сопутствующие заболевания и др.

Клиника. Болезнь начинается с появления на пораженных участках зуда, отека и пузырьков, заполненных жидкостью. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), глаза (кератит) и центральную нервную систему (энцефалит, менингоэнцефалит). Считают, что ВПГ типа 2 может вызвать рак шейки матки. Рецидивирующий герпес обусловлен реактивацией вируса, сохранившегося в ганглиях. Он характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.

Лабораторная диагностика. Для исследования используют содержимое герпетических везикул, слюну, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, спинномозговую жидкость и мозг при летальном исходе. Для выделения вируса исследуемым материалом заражают куриные эмбрионы, культуру клеток или мышей-сосунков, у которых после внутримозгового введения развивается энцефалит. Выделенный вирус идентифицируют в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител. Серодиагностику проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и реакции нейтрализации по нарастанию титра антител. При экспресс-диагностике в мазках-отпечатках из высыпаний, окрашенных по Романовскому - Гимзе, выявляются гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Для идентификации вируса используют также ПЦР.

Специфическая профилактика. Профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократ-

ным введением инактивированной культуральной герпетической вакцины. Для индивидуальной (экстренной) профилактики ВПГ, передаваемого половым путем, используют раствор мирамистина.

15.2.3. Вирус цитомегалии

Вирус цитомегалии вызывает у человека инфекцию, характеризующуюся поражением многих органов и тканей, протекающую разнообразно - от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с летальным исходом.

Вирус содержит ДНК. Морфология и химический состав вируса типичны для представителей семейства герпесвирусов.

Вирус культивируется в культуре фибробластов и в диплоидных клетках легких эмбриона человека с образованием гигантских (цитомегалических) клеток с внутриядерными включениями. Патогенен для обезьян.

Эпидемиология. Цитомегаловирусная инфекция широко распространена. Более 60% населения имеют антитела против цитомегаловируса. Механизмы передачи вируса - контактно-бытовой, респираторный, иногда фекально-оральный. Источник инфекции - человек, больной острой или латентной формой. Заражение происходит через кровь, слюну, мочу, сперму, грудное молоко. Пути проникновения - кожа, слизистые оболочки, дыхательные пути и плацента (врожденная цитомегалия). Инфицирование возможно при половых контактах, переливании крови и трансплантации органов.

Патогенез и клиника. Болезнь развивается в результате первичного инфицирования цитомегаловирусом, но чаще формируется латентная инфекция, сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Реактивация вируса нередко происходит у беременных, у лиц после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождающихся снижением иммунитета. Вирус вызывает разнообразные патологические проявления: латентную инфекцию в почках и слюнных железах, иммунодефицит, нарушение зрения, слуха и умственной деятельности, пневмонию.

Наибольшую опасность представляет *врожденная цитомегаловирусная инфекция*. Около 1 % новорожденных инфицируются через плаценту. У них развиваются гепатоспленомегалия, желтуха, кахексия, микроцефалия и другие пороки, приводящие к смерти.

Лабораторная диагностика. Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость. Инфицированные клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами и внутриядерными включениями в виде «глаза совы». Вирус выделяют в культуре клеток. Идентификацию проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител. Антитела в

сыворотке крови больных определяют в ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

Специфические методы профилактики отсутствуют.

15.2.4. Вирус ящура

Вирус ящура вызывает зоонозную инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадочным состоянием, язвенными (афтозными) поражениями слизистой оболочки рта и кожи кистей и стоп.

Характеристика возбудителя. Вирус ящура - мелкий РНК-содержащий, по морфологии и химическому составу сходен с другими пикорнавирусами (раздел 12.2.1). Известно 7 серотипов вируса, включающих более 60 вариантов, которые различают по антигенной структуре.

Вирус растет в культуре клеток, проявляя цитопатический эффект, а также на восприимчивых животных (морские свинки); обладает высокой вирулентностью и дермотропностью. Вирус может длительно (несколько недель) выживать в объектах окружающей среды, пищевых продуктах; чувствителен к дезинфектантам.

Эпидемиология. Ящур встречается повсеместно. Естественным резервуаром вируса ящура в природе служат больные животные, в основном крупный рогатый скот. Вирус выделяется от больных животных с молоком, слюной и мочой. Основной механизм передачи контактный, возможен фекально-оральный, не исключен аэрозольный. Человек заражается при уходе за больными животными, а также при употреблении сырого молока и молочных продуктов. Восприимчивость человека к ящуру невысокая. Человек, больной ящуром, заразен для животных.

Патогенез и клиника. Вирус проникает через кожу и слизистые оболочки. На месте внедрения (на губах, слизистой оболочке полости рта, влагалища и уретры) через 2-5 дней возникают первичные афты (пузырьки), заполненные серозной жидкостью, которые затем превращаются в язвочки и эрозии. С кровью вирус разносится по организму, задерживается в коже и слизистых оболочках и вызывает появление множественных вторичных афт. Болезнь сопровождается лихорадкой.

Лабораторная диагностика. Вирус выявляют в содержимом афт, слюне и крови путем заражения лабораторных животных (морские свинки, мыши-сосунки) или культур клеток. Для серологических исследований используют РСК, РН и ИФА.

Профилактика. Специфическую профилактику для предупреждения заболеваний животных проводят с помощью моно- и поливалентных живых и инактивированных ящурных вакцин. Неспецифическая профилактика включает комплекс ветеринарных, противоэпизоотических и санитарно-гигиенических мероприятий.

15.3. Возбудители протозойных инфекций - возбудитель трихомоноза

Трихомоноз - антропонозная болезнь, вызываемая мочеполовой трихомонадой (*Trichomonas vaginalis*), сопровождается поражением мочеполовой системы (уретрит, простатит, воспаление влагалища, шейки матки). Возбудитель имеет грушевидную форму, четыре жгутика, расположенные на переднем конце клетки, один жгутик соединен с клеткой ундулирующей мембраной.

В окружающей среде возбудитель быстро погибает. Болезнь чаще всего имеет хроническую форму. Источник инфекции - больной человек или носитель. У женщин возбудитель обитает во влагалище, у мужчин - в уретре.

Для постановки диагноза используют микроскопический метод.

Профилактика проводится, как и при венерических заболеваниях.

15.4. Возбудители грибковых инфекций

Среди грибов, поражающих наружные покровы, выделяют кератомицеты и дерматомицеты.

Кератомицеты малоконтагиозны. Они поражают поверхностные отделы рогового слоя эпидермиса, вызывая кератомикоз. Так, дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* вызывают отрубевидный лишай, характеризующийся появлением на коже туловища и шеи человека розовато-желтых невоспалительных пятен. При соскабливании на пятнах появляются чешуйки, похожие на отруби.

Дерматомицеты - патогенные грибы, высококонтагиозны; заражение происходит контактным путем от больных людей, при посещении бани и бассейна, при контакте с больными животными. Грибы поражают кожу и ее придатки - ногти и волосы, вызывая дерматомикозы (трихофитию, микроспорию, фавус, эпидермофитию и др.).

Трихофития (син. *стригущий лишай*) вызывается грибами рода *Trichophyton*. При поверхностной трихофитии поражается кожа: она воспаляется, шелушится. Волосы надламываются у поверхности кожи. При инфильтративно-нагноительной трихофитии в коже развиваются абсцессы и гранулемы, пораженные волосы выпадают.

Микроспория (син. *стригущий лишай*) - высококонтагиозное заболевание (в основном у детей). Возбудитель *Microsporum canis* вызывает заболевание у кошек, собак и человека. Возбудитель антропонозной микроспории *Microsporum ferrugineum* поражает только человека; наблюдаются изменения кожи и волос. Вокруг волос образуются «муфты» или «чехлы» из мелких спор, волосы ломаются.

Фавус (син. *парша*) - хроническое заболевание (главным образом у детей), вызываемое *Trichophyton schoenleinii*. Поражаются кожа, волосы и ногти. Характерно образование скутулы - скопления спор, мицелия, клеток эпидермиса и жира.

Эпидермофития паховая вызывается грибом *Epidermophyton floccosum*, *эпидермофития стоп* - грибом *Trichophyton interdigitalis*.

Поражаются складки кожи и ногти, волосы не поражаются.

Заболевание наружных покровов вызывают также условно-патогенные грибы рода *Candida*, «плесневые» грибы родов *Penicillium*, *Aspergillus* и *Mucor* после длительной антибактериальной химиотерапии и снижения иммунного статуса. Грибы рода *Candida* в небольшом количестве входят в состав нормальной микрофлоры человека, но при определенных условиях, таких как дисбиоз и иммунодефицит, вызывают *кандидамикоз* (кандидоз) слизистых оболочек, кожи и внутренних органов. При поверхностных кандидамикозах появляются белые налеты («молочница»), красные пятна, везикулы, превращающиеся в эрозии.

Эпидемиология. Заражение происходит контактным путем в результате попадания на кожу человека зараженных чешуек кожи или волос больного человека или животных. В некоторых случаях заражение происходит через почву.

Лабораторная диагностика. Применяют микроскопический, микологический (культуральный), аллергологический, серологический и биологический методы. Микроскопически исследуют соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластинки, волосы. При микологическом методе делают посев на питательные среды - сусло-агар, среду Сабуро и др. Для серодиагностики используют РСК, РПГА, РИФ, ИФА и реакцию преципитации, для аллергологической диагностики - кожно-аллергические пробы с аллергенами из грибов. Биопробу ставят на лабораторных животных (морские свинки, мыши и др.), заражая их главным образом в кожу, волосы и когти.

Профилактика. Необходимы соблюдение правил гигиены, раннее выявление и лечение больных, обследование «контактных» лиц, дезинфекция в эпидемических очагах.

Глава 16. МИКРООРГАНИЗМЫ ПОЛОСТИ РТА И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

16.1. Микрофлора полости рта

Полость рта является благоприятной средой обитания для многих видов микроорганизмов. В ней имеется достаточное количество питательных веществ, оптимальная температура, слабощелоч-

ная реакция, постоянная влажность, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Микрофлора полости рта - это сложный природный динамичный биоценоз постоянных и изменяющихся популяций.

У новорожденного в полости рта встречаются микроорганизмы, которые попадают туда из родовых путей матери. В первые недели жизни полость рта у детей заселяют разные микроорганизмы из окружающей среды, пищевых продуктов - лактобактерии, грибы рода *Candida*, нейссерии, стрептококки. Появление зубов приводит к качественной и количественной смене микрофлоры полости рта, создавая условия для размножения анаэробов в промежутках между зубами и у шейки зубов.

По мере развития организма, изменений в эндокринной, иммунной системах, особенностях питания изменяется и состав микрофлоры полости рта. В полости рта взрослого человека обнаруживается около 160 видов микроорганизмов. Среди них различают аутохтонные, специфичные для полости рта постоянные виды и алохтонные, которые попадают из других частей организма и окружающей среды вместе с пищей, водой и воздухом.

Распределение микроорганизмов в полости рта неравномерное, что связано с ее анатомо-физиологическими особенностями. Много микроорганизмов выявляют у шейки зубов, в промежутках между зубами и в других участках полости рта, малодоступных обмыванию слюной, действию лизоцима и секреторного иммуноглобулина А, содержащихся в слюне и мокроте.

Основную массу микроорганизмов полости рта составляют грамположительные и грамотрицательные кокки и палочковидные бактерии, актиномицеты, спирохеты, микоплазмы. Многие из них (условно-патогенные, а также патогенные) принимают участие в развитии заболеваний полости рта.

Кокки в полости рта представлены стрептококками: *Streptococcus salivarius*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*. Это группа мало-вирулентных стрептококков, которые расщепляют разные углеводы с образованием молочной и других органических кислот. Мутантный вариант *S. salivarius*, который постоянно присутствует в полости рта, вырабатывает нерастворимый в воде биополимер, который состоит из глюкозы и декстрана, он содействует прикреплению бактерий к поверхности зуба, образованию зубных бляшек. *S. mitis* накапливается в основном в щелях между деснами и поверхностью зуба, а *Enterococcus faecalis* - в десневых бороздках.

В полости рта находятся также и пептококки (*Peptococcus asaccharolyticus*, *P. lanceolatus* и др.), которые обнаруживаются при разных местных патологических процессах, в ассоциациях с фузобактериями и спирохетами, особенно много их в десневых бороздках. Эти бактерии активно разлагают пептоны и аминокислоты и слабо действуют на углеводы.

Грамотрицательные анаэробные кокки из рода *Veillonella* постоянно живут в полости рта. Они принимают участие в образовании зубного налета, но могут оказывать и противокариозное действие. Это обусловлено тем, что вейлонеллы расщепляют лактат, пируват, ацетат и другие продукты обмена углеводов до углекислого газа и воды, что, повышая рН среды, угнетает рост других микроорганизмов полости рта.

Палочковидные грамположительные и грамотрицательные бактерии представлены родами *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*.

Лактобактерии (*Lactobacillus casei*) при расщеплении углеводов образуют большое количество молочной кислоты, которая способствует развитию кариеса зубов.

Бактероиды (*Bacteroides melaninogenicus*, *B. flagilis*, *B. gingivalis*) - строгие анаэробы, они расщепляют глюкозу с образованием смеси кислот, продуцируют колагеназу, фибролизин, гиалуронидазу и другие протеолитические ферменты. *B. melaninogenicus* постоянно присутствует в десневых карманах у взрослых, вызывая заболевания парадонта.

Фузобактерии (*Fusobacterium plauti*, *F. periodonticum*, *F. nucleatum*) являются аутохтонной (постоянной) микрофлорой полости рта. Они могут образовывать из пептона и глюкозы молочную кислоту. Часто выделяются вместе со спирохетами.

Спирохеты полости рта представлены трепонемами, боррелиями и лептоспирами. Больше всего трепонем (*Treponema macrodentium*, *T. orale*, *T. denticola*, *T. vincenti*, *T. buccalis*) обнаруживается в десневых карманах. В ассоциации между собой, а также с фузобактериями они вызывают развитие язвенно-некротического стоматита Венсана.

Актиномицеты (*Actinomyces viscosus*, *A. israelii*) постоянно присутствуют на слизистой оболочке полости рта, принимают участие в образовании зубного камня и зубного налета. Вместе с другими микроорганизмами могут обуславливать развитие кариеса зубов и заболевания пародонта.

В составе микрофлоры полости рта также присутствуют лептотрихи, пропионобактерии, коринебактерии, микоплазмы и другие микроорганизмы, количество которых увеличивается при различных заболеваниях зубов и пародонта.

Зубной налет. В биохимических процессах, которые происходят в эмали, особенно важное значение имеет структура мягкого зубного налета - пеликулы. В норме зубной налет имеет около 80% воды, связанной с белком, 20% гликопротеидов, 1-2% декстрана, кальций, фосфор, калий, натрий, фтор, фосфатазы, протеазы, колагеназы, гиалуронидазу и другие ферменты, в основном бактериального происхождения. Колонии разных видов микроорганизмов, которые составляют основную массу пеликулы,

заклучены в органический матрикс, состоящий из глюкопротеидов слюны, белков и частично из внеклеточных микробных полисахаридов. Участие микроорганизмов в образовании пеликулы не обязательно, но их присутствие активизирует весь процесс.

Внеклеточные полисахариды бактерий влияют на микрофлору зубного налета. Увеличивая его кислотный состав и тем самым повышая растворимость эмали зубов, они снижают ее резистентность. Бактерии пеликулы и слюны синтезируют из сахарозы, которая поступает с пищей, биополимеры, лежащие в основе образования зубных бляшек.

Зубные бляшки - это скопление бактерий в матриксе органических веществ, которые состоят из белков и полисахаридов, плотно прикрепленных к поверхности зуба. Первой стадией образования зубной бляшки считают формирование пеликулы. Процесс адгезии разных микроорганизмов (кокки, палочковидные, спирохеты) происходит в течение нескольких часов, количество бактериальных клеток быстро увеличивается, они образуют скопления - «кукурузные початки». В первой стадии образования зубной бляшки преобладают аэробные микроорганизмы (стрептококки, коринебактерии, актиномицеты), которые создают условия для развития строгих анаэробов. Разные зубные бляшки в полости рта могут иметь разную микрофлору. Это свидетельствует о том, что каждая зубная бляшка формируется в экологической нише со своей динамичной микрофлорой.

Определенное значение в образовании зубных бляшек имеет количество углеводов в пищевых продуктах. Расщепление бактериями углеводов и азотистых соединений приводит к образованию молочной, уксусной, пропионовой, муравьиной и других органических кислот, которые принимают участие в образовании зубных бляшек.

Таким образом, образование зубного налета и зубных бляшек - сложный динамичный процесс, в котором микроорганизмы играют ведущую роль.

16.2. Заболевания ротовой полости, вызванные микроорганизмами

Кариес зубов - патологический процесс твердых и мягких тканей зуба, который сопровождается воспалительными явлениями и приводит к образованию дефекта в виде полости. Этиология этого заболевания до сих пор окончательно не выяснена. Одни ученые полагают, что в основе кариеса зубов лежит нарушение минерального обмена в эмали, другие придают большое значение усилению протеолитических реакций в тканях зуба, приводящих к обеднению белками, особенно аминокислотами (лизин, аргинин) и витамином *В₇*. Избыточное содержание в пище углеводов (сахара-

розы) сопровождается бродильным процессом с образованием молочной, масляной и уксусной кислот, которые приводят к деминерализации зуба.

При несоблюдении правил гигиены полости рта зубной налет утолщается за счет размножения постоянно обитающих в полости рта микробов и присоединения новых бактерий. Этому способствует наличие гликопротеидов и декстранов. Структура зубного налета имеет большое значение в развитии кариеса. На ее основе формируется сложная экологическая система. Обычная микрофлора полости рта (грибы, стрептококки, стафилококки и др.), обладающая протеолитическим действием, размножается в пеликуле, а в дальнейшем происходит ее растворение, и бактерии по эмалевым пластинкам и межпризменным промежуткам могут проникать в глубь эмали по направлению к дентину. Размягченная эмаль растворяется ферментами бактерий, и образуется кариозная полость.

Кариозный процесс в дентине распространяется быстрее, чем в эмали. Это объясняется тем, что в дентине меньше неорганических веществ (солей извести). В канальцах дентина заложены отростки одонтобластов, содержащие необыкновенно основное вещество дентина, служащее благоприятной средой для размножения микробов, которые проникают по ходу дентинных канальцев в направлении к пульпе. Под влиянием токсинов бактерий изменяются дентинные волокна, которые приобретают темный цвет при окраске гематоксилин-эозином. В результате декальцинации основного вещества дентина кислотами появляются структурные нарушения, образуются трещины (щелевые пространства, которые заполняются детритом и бактериальной массой).

Микробы, которые проникли к пульпе, приводят к повреждению одонтобластов с последующей их атрофией. Медленное формирование кариеса корней зуба объясняется тем, что в омертвевшей пульпе замедляется размножение и продвижение микроорганизмов вследствие гнилостных процессов, которые происходят в щелочной среде, нейтрализующей кислоты.

Основными агентами в образовании кариеса являются *S. mutans*, *S. sanquis*, жизнедеятельность которых зависит от среды, в которой они живут. Если в пище отсутствует сахароза или уровень ее невысок, названных микроорганизмов в зубном налете меньше, а при увеличении концентрации сахарозы они быстро размножаются и накапливаются.

В развитии кариеса определенное значение имеет слюновыделение. У лиц с пониженным выделением слюны кариес встречается чаще. Как уже отмечалось, слюна предотвращает увеличение зубного налета, регулирует растворимость кальция и фосфатов эмали, является буферным механизмом в кислотообразовании в налетах, содержит иммуноглобулины класса А, которые снижают интенсивность кариозного процесса гладкой поверхности зубов.

Процесс кариеса, таким образом, зависит от множества факторов: наличия определенной микрофлоры, составом пищи, слюноотделением, расстоянием между зубами, генетическими, гуморальными и другими факторами. Усилению кариеса способствует избыточное содержание в питьевой воде фтора (свыше 1 мг/л), который нарушает обменные процессы. При этом развивается флюороз зубов - эмаль утрачивает твердость, участки эмали и дентина отламываются. Различают острый и хронический кариес, в зависимости от скорости его протекания последний чаще встречается в зрелом возрасте.

Лечение. Применяют антибактериальные препараты (пенициллин, линкомицин, мирамистин, хлоргексидин и др). Некоторые из этих лекарственных препаратов добавляют в жевательную резинку и в жидкости для полоскания рта. Однако постоянное применение антимикробных средств приводит к увеличению лекарственно-резистентных штаммов микрофлоры ротовой полости, а иногда и к дисбактериозу. Эффективным препаратом в борьбе против кариеса является мирамистин, который снижает общую концентрацию микрофлоры полости рта, угнетает рост и размножение кариогенных видов бактерий, усиливает местные защитные и регенераторные процессы.

Профилактика. Состоит из общих и местных мероприятий, включающих обеспечение рационального (сбалансированного) питания, т. е. достаточного количественного соотношения в пище белков, жиров, минеральных солей и витаминов. Большое значение имеют соли кальция, фосфора, витамины (ретинол, аскорбиновая кислота, тиамин, эргокальциферол), ультрафиолетовое облучение, особенно для женщин в период беременности для нормального развития и формирования организма ребенка и его зубочелюстной системы.

В качестве противокариозных мероприятий рекомендуют использование препаратов фтора (пасты, лак), жевательной резинки с ферментами (лактатдегидрогеназа и инвертаза), которые растворяют зубной налет, регулярная чистка зубов, плановая санация полости рта, употребление твердой пищи, способствующей самоочищению зубов и рта и тонизирующей жевательный аппарат. К профилактическим методам относят также удаление зубного налета и камней, которые являются основными факторами в возникновении кариеса гладкой поверхности зубов и периодонта. Чистка зубов щеткой в соединении с другими механическими способами (полоскание) обеспечивает освобождение зубов от бактерий.

Ведутся исследования по созданию вакцины к *S. salivarium*, которая будет обеспечивать специфическую защиту. Образующиеся при этом антитела предотвращают прикрепление микроорганизмов к поверхности зубов и формирование налета.

Периодонтит - воспаление мягких и твердых тканей, окружающих зуб, которое вызывает нарушение прикрепления к нему

коллагеновых волокон. Основная роль в этом процессе принадлежит микроорганизмам, проникающим в периодонт по каналу зуба из очага воспаления пульпы, между стенкой альвеолы и корнем зуба при парадонтозе, а также при общей гематогенной инфекции.

Твердые ткани зуба разрушаются при участии микроорганизмов, что приводит к воспалению пульпы (пульпит) и ее некрозу, а потом - к воспалению тканей, окружающих корень зуба, поэтому периодонтит часто является осложнением пульпита. Если экссудат вытекает через канал корня, возникает хроническая форма периодонтита, а если образуется пробка, которая закрывает канал корня зуба и нарушает вытекание экссудата с периодонта, то создаются условия для острого периодонтита. Под влиянием токсических веществ, выделяющихся из полости зуба, возникают гиперемия и набухание ткани, затем в периодонт проникают микроорганизмы, и воспалительный процесс приобретает гнойный характер, что приводит к расплавлению периодонтальных связок и подвижности зуба.

Если на протяжении длительного периода ткань десен подвергается действию увеличивающегося скопления зубного налета, то она разрушается под влиянием различных видов бактерий и продуктов их обмена (ферменты, токсины). Так, например, *Bacteroides melaninogenicus* продуцирует коллагеназу, которая разрушает коллаген - основной белковый компонент ткани периодонта. Этот микроорганизм вместе с дифтероидами, фузобактериями продуцирует протеолитические ферменты, которые также принимают участие в развитии периодонтита.

Под влиянием гиалуронидазы происходит гидролиз гиалуроновой кислоты - гликозаминогликана соединительной ткани, периодонта. Другим гликозаминогликаном, который имеется в костных хрящах и других соединительных элементах, является хондроитинсульфатаза, продуцируемая бактериями родов *Veillonella*, *Treponema*, *Bacteroides*. Она имеет особенность индуцировать воспаление, дегрануляцию тучных клеток, фагоцитоз, освобождать лизосомные ферменты из клеток очагов воспаления соединительной ткани. Эндотоксины этих бактерий стимулируют увеличение числа макрофагов в десневой бороздке, принимающих участие в фагоцитозе, высвобождение лизосомных ферментов, повреждающих периодонтальную ткань.

В возникновении периодонтита принимают участие эйконелы (*Eikenella corrodens*), грамтрицательные, условно-патогенные бактерии, которые являются представителями нормальной микрофлоры полости рта и верхних дыхательных путей и могут в ассоциации со стрептококками, стафилококками и другими микроорганизмами вызывать различные воспалительные процессы в полости рта. Особенно тяжелое течение (иногда с летальным исходом) приобретает периодонтит у людей преклонного возраста, имею-

щих хронические и соматические заболевания. При снижении защитных сил организма периодонтит может осложняться периститом и остеомиелитом челюсти.

Лечение предусматривает создание оттока, механическую и антисептическую обработку кариозной полости зуба, канала корня зуба бактерицидными пастами или фосфат-цементом, применение диатермокоагуляции, ультразвука, антибиотиков.

Гингивит - воспаление слизистой оболочки десен - может быть травматическим, инфекционным, аллергическим.

Инфекционный гингивит вызывается микроорганизмами, которые обнаруживаются в зубном налете. В возникновении язвенно-некротического гингивита принимают участие фузобактерии, спирохеты (*Fusobacterium plauti*, *Treponema vinsenti*), вирусы, которые обуславливают острый воспалительный процесс, сопровождающийся резкой гиперемией десен, образованием участков некроза. В этиологии гингивитов определенную роль играют стафилококки, негемолитические стрептококки, пептококки, вейлонеллы, актиномицеты, бактериоиды.

Лечение комплексное, включает противовоспалительные и дезинфицирующие мероприятия (перекись водорода, кортикостероиды), десенсибилизирующие препараты.

Профилактика состоит в соблюдении правил гигиены полости рта, устранении факторов, которые вызывают воспалительные процессы, санации полости рта.

Пародонтоз (альвеолярная пиорея) - заболевание тканей, которые окружают зуб, сопровождается рассасыванием костной ткани лунок альвеолярного отростка, гингивитом. Пародонтозом поражено около 50% людей в возрасте старше 30 лет.

Основными проявлениями пародонтоза являются гингивит и альвеолярное гноетечение. В возникновении заболевания большое значение придать нарушению питания тканей пародонта, которое приводит к разрушению и замещению грануляциями связочного аппарата зуба, его подвижности и выпадению. При гнойно-воспалительных процессах в челюстно-лицевой области чаще всего выявляют стафилококки (30-60%), стрептококки (15-35%), при гнойных процессах - стафилококки (30-50%).

Определенную роль в патогенезе пародонтоза играют перенесенные раньше инфекции (грипп, ангина, корь, скарлатина, дифтерия), сенсibilизация организма разными аллергенами, гиповитаминозы и другие заболевания, которые вызывают повреждения мелких сосудов.

Усилению пародонтоза может способствовать хронический одонтогенный воспалительный процесс, который обуславливает постоянное всасывание продуктов жизнедеятельности бактерий, локализующихся в десневых карманах, развитие воспаления региональных лимфатических узлов, состояние аллергии.

Околорубные воспалительные процессы при хронических периодонтитах и при пародонтозе представляют собой скрытые очаги инфекционного процесса, источники постоянного инфицирования интоксикации организма больного. Они обуславливают состояние хронического сепсиса и поддерживают течение ревматизма, хронического и септического эндокардита, заболевание почек и других органов.

Для лечения острой одонтогенной инфекции применяют гипербарическую оксигенацию, ультрафиолетовое облучение, химиотерапию, противовоспалительные мероприятия, санацию полости рта.

Стоматит - воспаление слизистой оболочки ротовой полости. Вызывается химическими, механическими, термическими факторами, лекарственными препаратами и биологическими агентами (бактерии, грибы, вирусы).

Различают катаральный и язвенно-гангренозный стоматит. В развитии катарального стоматита как вторичные этиологические факторы принимают участие и микроорганизмы. Язвенно-гангренозный стоматит возникает при недостаточном питании. В очаге воспаления выявляются фузобактерии и трепонемы Венсана.

Лечение проводят препаратами пенициллина, тетрациклина, аскорбиновой кислотой и витаминами группы **В**.

Глава 17. МЕДЛЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Некоторые вирусы (кори, краснухи и др.), кроме острых, иногда вызывают медленные вирусные инфекции. Например, вирус кори может вызывать подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ), вирус краснухи - прогрессирующие врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит. В основе патогенеза медленных вирусных инфекций лежат персистенция вируса (длительное пребывание в организме) и его повреждающее действие на клетки и ткани.

Медленные вирусные инфекции характеризуются следующими признаками:

- длительный инкубационный период (в течение нескольких месяцев или лет);
- своеобразное поражение органов и тканей, преимущественно центральной нервной системы;
- медленное, но неуклонное прогрессирование болезни;
- неизбежная смерть.

Медленные вирусные инфекции вызываются не только обычными вирусами, такими как вирусы кори, краснухи, но и инфекционными белковыми частицами - *прионами*.

Прионные болезни. Возбудители этих болезней - *прионы*, которые являются инфекционными белками, не имеют нуклеиновых

кислот, не вызывают воспаления и иммунного ответа, устойчивы к высокой температуре, формальдегиду, к различным видам излучений. Прионы имеют некоторые свойства, характерные для обычных вирусов: ультрамикроскопические размеры, проходят через бактериальные фильтры, не культивируются на искусственных питательных средах, репродуцируются только в клетках.

Патогенез. Инфицирование прионами происходит в результате поступления в организм (с пищей, через кровь или при трансплантации некоторых тканей) белковой молекулы приона. Инфекционные агенты попадают в организм от больных сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, овцы), при употреблении недостаточно термически обработанного мяса, субпродуктов или от людей при ритуальном каннибализме, когда поедался мозг умерших родственников (у аборигенов Новой Гвинеи).

Прионы, попав в организм, приводят к губкообразному перерождению тканей мозга, разрастанию глиальных клеток и накоплению мозгового амилоида. Поражение клеток центральной нервной системы вызывает характерные клинические проявления, так называемые подострые губкообразные энцефалопатии.

Клиника. В настоящее время известно более 10 прионных болезней. Это болезни человека - Куру, Крейтцфельда-Якоба, синдром Герстмана-Штреусслера, семейная фатальная бессонница, а также болезни животных - скрепи у овец, губкообразная энцефалопатия у крупного рогатого скота, кошек, трансмиссивная энцефалопатия норок. Инкубационный период при прионных болезнях составляет несколько лет (до 15-30 лет).

Куру. Так называется болезнь на языке папуасов острова Новая Гвинея, что означает «дрожать от холода или страха». При этой болезни в результате поражения центральной нервной системы нарушаются движения и походка, появляются озноб и эйфория («хочущая смерть»). Заражение происходит при поедании недостаточно термически обработанного, инфицированного прионами мозга погибших сородичей в процессе ритуального каннибализма (как дань уважения к погибшему члену клана).

Болезнь Крейтцфельда-Якоба. Это редкая болезнь, но обнаруживается во всех странах мира. Протекает в виде деменции (слабоумия) и двигательных расстройств со смертельным исходом. Инфицирование возможно при употреблении недостаточно проваренного мяса, мозга овец и коров (больших «коровьим бешенством»), а также сырых устриц и моллюсков.

Диагностика основана на выявлении клинической картины и оценке эпидемиологических данных. Вирусологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение не разработаны. Неспецифическая профилактика сводится к оздоровлению поголовья сельскохозяйственных животных и исключению опасных ритуальных обрядов.