

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ
(ЧАСТНЫЙ КУРС)**

учебное пособие

Под редакцией Е.П.Красноженова, М.Р.Карповой, Ю.Н.Одинцова

Томск 2011

Рецензенты:

заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровской государственной медицинской академии, профессор **Л.А. Леванова**,
заведующий кафедрой микробиологии Омской государственной медицинской академии, профессор **Н.В. Рудаков**

Составители:

проф. **Е.П. Красноженов**, проф. **М.Р. Карпова**, проф. **И.Н. Ильинских**,
доц. **Ю.Н. Одинцов**, доц. **Л.С. Муштоватова**, доц. **В.Г. Пехенько**,
доц. **О.П. Бочкарева**, ст.преп. **О.С. Жданова**

Медицинская микробиология (частный курс): Учебное пособие / Е.П. Красноженов, М.Р. Карпова, И.Н. Ильинских и др.; Под ред. Е.П. Красноженова, М.Р. Карповой, Ю.Н. Одинцова.-Томск, 2010.- 387 с.

Руководство составлено в соответствии с «Программой по микробиологии, вирусологии, иммунологии для студентов лечебных, медико-профилактических и педиатрических факультетов высших медицинских заведений». Учебное пособие содержит сведения об основных возбудителях инфекционных заболеваний человека. Разделы руководства отражают частные вопросы бактериологии, вирусологии, микологии и протозоологии. Каждый раздел предворяет современная классификация возбудителей и особенности методов диагностики заболеваний, которые они вызывают. Большое внимание уделено патогенезу инфекционного заболевания, знание которого необходимо для формирования клинического мышления будущего врача. Раздел «Клиническая микробиология» посвящен этиологии, причинам развития, методам диагностики, лечения и профилактики внутрибольничных инфекций. Специально для студентов, обучающихся по специальности стоматология в учебное пособие включена глава «Микрофлора полости рта и ее роль в стоматологических заболеваниях». Пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальностям высшего профессионального образования группы Здравоохранения.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по направлениям подготовки (специальностям) высшего профессионального образования группы Здравоохранение».

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
РАЗДЕЛ 1. МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	
Методы микробиологической диагностики инфекционных заболеваний. <i>Красноженов Е.П.</i> ...	9
Классификация микроорганизмов, вызывающих заболевания у человека. <i>Одинцов Ю.Н.</i> ...	12
Патогенные кокки. <i>Муштоватова Л.С.</i>	25
Представители семейства Enterobacteriaceae. <i>Одинцов Ю.Н.</i>	41
Возбудитель холеры. <i>Одинцов Ю.Н.</i>	77
Возбудитель гемофильной инфекции. <i>Красноженов Е.П.</i>	82
Возбудитель псевдомонадоза (синегнойная палочка) <i>Красноженов Е.П.</i>	84
Возбудитель бруцеллеза. <i>Жданова О.С.</i>	86
Возбудитель туляремии. <i>Жданова О.С.</i>	90
Возбудитель коклюша. <i>Жданова О.С.</i>	93
Возбудитель сибирской язвы. <i>Жданова О.С.</i>	97
Патогенные клостридии. <i>Муштоватова Л.С.</i>	100
Патогенные бактериоиды. <i>Красноженов Е.П.</i>	114
Возбудитель листериоза. <i>Муштоватова Л.С.</i>	115
Возбудитель дифтерии. <i>Красноженов Е.П.</i>	117
Возбудитель туберкулеза. <i>Бочкарева О.П.</i>	121
Возбудители актиномикоза. <i>Бочкарева О.П.</i>	127
Патогенные спирохеты. <i>Красноженов Е.П.</i>	129
Возбудители кампилобактериоза. <i>Муштоватова Л.С.</i>	140
Возбудитель хеликобактериоза. <i>Муштоватова Л.С.</i>	143
Патогенные риккетсии. <i>Ильинских И.Н.</i>	146
Возбудитель Ку-лихорадки. <i>Ильинских И.Н.</i>	154
Патогенные хламидии. <i>Ильинских И.Н.</i>	156
Патогенные эрлии. <i>Ильинских И.Н.</i>	160
Патогенные микоплазмы. <i>Ильинских И.Н.</i>	163
РАЗДЕЛ 2. МЕДИЦИНСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ	
Классификация вирусов, вызывающих заболевания у человека. <i>Карпова М.Р.</i>	167
Особенности диагностики вирусных инфекций. <i>Карпова М.Р.</i>	167
ДНК-содержащие вирусы	
Вирус натуральной оспы. <i>Пехенько В.Г.</i>	169
Вирусы герпеса. <i>Пехенько В.Г.</i>	171
Аденовирусы. <i>Пехенько В.Г.</i>	178
РНК-содержащие вирусы	
Вирусы гриппа. <i>Жданова О.С.</i>	180
Парамиксовирусы. <i>Ильинских И.Н.</i>	183
Вирус краснухи. <i>Ильинских И.Н.</i>	189
Арбовирусы. <i>Карпова М.Р.</i>	192
Семейство Flaviviridae	
Вирус клещевого энцефалита.....	193
Вирус омской геморрагической лихорадки.....	196
Семейство Bunyaviridae	
Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом.....	198
Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки.....	200
Вирус бешенства. <i>Муштоватова Л.С.</i>	202
Семейство Picornaviridae. <i>Муштоватова Л.С.</i>	
Род Enterovirus.....	204
Вирусы полиомиелита.....	205
Вирусы Коксаки.....	207
Вирусы ЕСНО.....	208
Вирус иммунодефицита человека. <i>Красноженов Е.П.</i>	209
Вирусы гепатитов. <i>Жданова О.С.</i>	212
РАЗДЕЛ 3. МЕДЛЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРИОНОВЫЕ БОЛЕЗНИ	
<i>Карпова М.Р.</i>	225

РАЗДЕЛ 4. МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ. <i>Карпова М.Р.</i>	
Классификация патогенных грибов.....	228
Особенности диагностики микозов.....	231
Возбудители поверхностных микозов.....	233
Возбудители дерматофитий.....	236
Возбудители подкожных микозов.....	243
Возбудители глубоких микозов.....	247
Возбудители оппортунистических микозов.....	258
Микотоксикозы.....	267
РАЗДЕЛ 5. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ. <i>Ильинских И.Н.</i>	
Методы диагностики протозойных заболеваний.....	271
Классификация патогенных простейших.....	274
Тип SARCOMASTIGOPHORA.....	276
Тип APICOMPLEXA.....	286
РАЗДЕЛ 6. КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ. <i>Карпова М.Р.</i>	
Внутрибольничные инфекции.....	295
Бактериемии и септицемии.....	300
Инфекции дыхательных путей.....	304
Инфекции мочевых путей.....	311
Инфекции ЦНС.....	316
Инфекции органов ЖКТ.....	320
Пищевые отравления.....	324
Хирургические инфекции.....	330
РАЗДЕЛ 7. МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА И ЕЕ РОЛЬ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. <i>Бочкарева О.П.</i>	
Микрофлора полости рта.....	336
Резистентность и иммунитет полости рта.....	344
Роль микробов в развитии кариеса зубов.....	348
Роль микробных и иммунных факторов в развитии заболеваний пародонта.....	354
Микрофлора при гингивите.....	356
Микрофлора при пародонтите.....	356
Роль микрофлоры полости рта в патогенезе одонтогенного воспаления.....	358
Микробная флора при пульпитах.....	358
Микробная флора при периодонтитах.....	359
Микробная флора при абсцессах, флегмонах и фасциитах челюстно-лицевой области.....	359
Воспалительные заболевания слизистой ротовой полости.....	362
Организация взятия патологического материала от стоматологического больного и его микробиологическое исследование.....	367
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	373
ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	386
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	387

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Adr F – фактор сцепления
Ads – фактор прилипания
AF – фактор адгезии
CD – cluster of definition (антигены кластеров дифференцировки клеток)
CF – фактор колонизации
ECHO – Enteric cytopathogenic orphans virusis (кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты)
EF – elongated factor (фактор элонгации)
HAV – вирус гепатита А
HBV – вирус гепатита В
HDV – вирус гепатита D
HeLa – перевиваемая культура клеток карциномы шейки матки человека;
HEV – вирус гепатита E
HIV – Human Immunodeficiency Virus (вирус иммунодефицита человека)
HLA-I – главный комплекс гистосовместимости первого класса
HCV – вирус гепатита С
IF – фактор инвазии
IFN – interferon (интерферон)
Ig – иммуноглобулин
Ig A – иммуноглобулин класса А
Ig G – иммуноглобулин класса G
Ig M – иммуноглобулин класса M
LT – labile toxin
PRP – полирибозорибитолфосфат
Ptx – коклюшный токсин
SLT – Shiga-like toxin
ST – stable toxin
SW-13 – культура клеток аденокарциномы надпочечника человека
Th1 иммунный ответ – клеточный тип иммунного ответа
Th2 иммунный ответ – гуморальный тип иммунного ответа
TNA-test (англ. toxin-neutralizing antibody assays) – тест на определение уровня токсиннейтрализующих антител
UTR – нетранслируемые участки РНК
Vero – перевиваемая культура клеток почек зеленой мартышки
АаКДС – бесклеточная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АГ – антиген
АД – артериальное давление
АДС – адсорбированный коклюшно-дифтерийный анатоксин
АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
АС – адсорбированный дифтерийный анатоксин
АТ – антитела
АТФ – аденозинтрифосфат
АТХ (англ. anthrax toxin receptor) – рецептор к сибиреязвенному токсину
БКД – буферно-казеиново-дрожжевая среда
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВНК-21 – перевиваемая культура клеток почек сирийского хомячка
ГДФ – гуанозиндифосфат
ГЖХ – газожидкостная хроматография
ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ГМФ – гуанозинмонофосфат
ГТФ – гуанозинтрифосфат

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНКаза – дезоксирибонуклеаза
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз
ИЛ – интерлейкин
ИТШ – инфекционно-токсический шок
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЭМ – иммунная электронная микроскопия
КУА – казеиново-угольный агар
КЭМ-1 – перевиваемая культура клеток кожно-мышечной ткани эмбриона мыши;
ЛПС – липополисахарид
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МКБ 10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММТ – мультимикротест-система
МПА – мясо-пептонный агар
МПБ – мясо-пептонный бульон
Н-антиген – жгутиковый антиген бактерий
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
Нер-2 – перевиваемая культура клеток карциномы гортани человека
НРИФ – непрякая реакция иммунофлюоресценции
НТLV-1 (англ. Human T-lymphotropic virus type I) – возбудитель злокачественного Т-лейкоза
О-антиген – соматический антиген бактерий
ОКИ – острые кишечные инфекции
ООИ – особо опасные инфекции
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРС – открытые рамки считывания
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭЧ – культура клеток почек эмбриона человека
РА – реакция агглютинации
РАЛ (РЛА) – реакция агглютинации латекса (латексной агглютинации)
РГА – реакция гемагглютинации;
РИА – радиоиммунный анализ
РИТ – реакция иммобилизации трепонем
РИФ – реакция иммунофлюоресценции
РКА – реакция коаггутинации
РМП – реакция микропреципитации
РН – реакция нейтрализации
РНГА – реакция непрямой гемагглютинации
НРИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
РНК – рибонуклеиновая кислота
РОПЛА – реакция обращенной пассивной латексной агглютинации
РП – реакция преципитации
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
РРГ – реакция радиального гемолиза
РСК – реакция связывания комплемента
РТГА – реакция торможения гемагглютинации
СБТС – среда с бромтимоловым синим
СВК – синдром врожденной краснухи
СМФ – система мононуклеарных фагоцитов

СТИ-1 – вакцинный штамм возбудителя сибирской язвы
ТПГ – тифо-паратифозная группа
УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
ФЭК – культура клеток фибробластов эмбриона курицы
ФЭЧ – культура клеток фибробластов эмбриона человека
ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат
ц-ГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЦПД – цитопатическое действие
ЦПМ – цитоплазматическая мембрана

ПРЕДИСЛОВИЕ

Микробиология представляет собой динамично развивающую область знаний, возникшую на стыке клеточной биологии, цитологии, иммунологии, биохимии, эпидемиологии и инфекционных болезней. Её развитие в значительной мере обязано внедрению в биологию современных методов физики и химии, молекулярной биологии.

Предлагаемая книга авторского коллектива кафедры микробиологии и вирусологии СибГМУ, возникшая на основе многолетнего преподавания микробиологии предназначена для студентов врачебных, фармацевтического, медико-биологического факультетов и других специальностей медицинских вузов, изучающих частные вопросы дисциплины. Руководство содержит современные сведения о морфофункциональной характеристике патогенных микроорганизмов, патогенезе, методах микробиологической диагностики и специфической профилактики инфекционных заболеваний.

Отдельные главы книги посвящены медицинской бактериологии, вирусологии, микологии, протозоологии, клинической микробиологии. Специально для студентов, обучающихся по специальности стоматология в учебное пособие включена глава «Микрофлора полости рта и ее роль в стоматологических заболеваниях». Для удобства восприятия основного материала в начале руководства приведены общие методы микробиологической диагностики инфекционных заболеваний, представлены принципы современной классификации микроорганизмов, вызывающих заболевания у человека.

Весьма существенно, что материал руководства изложен в соответствии с утвержденной программой по микробиологии, большое внимание уделено патогенетическим аспектам инфекционных заболеваний, приводятся широкие сведения об иммунном ответе и механизмах саногенеза.

Так как в данном руководстве вниманию читателя предлагается современная информация по микробиологии, вирусологии и иммунологии после переработки монографий, руководств, справочников и учебников, используемая литература приведена в соответствующем указателе.

В подготовке и написании отдельных глав книги принимали участие сотрудники кафедры микробиологии и вирусологии Сибирского государственного медицинского университета: Е.П.Красноженов, М.Р.Карпова, Ю.Н.Одинцов, И.Н.Ильинских, Л.С.Муштоватова, О.П.Бочкарева, В.Г.Пехенько, О.С.Жданова.

Предыдущий выпуск руководства к практическим занятиям по медицинской микробиологии, подготовленный преподавателями кафедры микробиологии СибГМУ под редакцией Ю.В.Федорова, Ю.Н.Одинцова, Е.П.Красноженова, способствовал осуществлению данного издания.

Авторы надеются, что настоящее издание послужит полезным учебным пособием для студентов медицинских вузов при изучении частного курса микробиологии.

РАЗДЕЛ 1. МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Методы микробиологической диагностики инфекционных заболеваний

Важное место в лабораторной диагностике инфекционных болезней и неинфекционных заболеваний микробного происхождения занимает микробиологическая диагностика, которую проводят в бактериологической, вирусологической, иммунологической и других лабораториях.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении в организме больного микроорганизма, вызвавшего болезнь, его компонентов (антигенов, нуклеиновых кислот), продуктов его жизнедеятельности (токсинов) или изменений в параметрах гомеостаза (иммунологических показателей).

С целью приближения диагностических микробиологических исследований к практической деятельности врача рассматриваемые микроорганизмы сгруппированы с учетом патогенетических и эпидемиологических признаков, вызываемых ими заболеваний (зооантропонозы, группы кишечных инфекций, раневые инфекции и т. д.). Это дает возможность обосновать выбор материала и направления микробиологического исследования, исходя из предварительного клинического диагноза. Полученные лабораторные данные позволяют врачу поставить окончательный диагноз заболевания и назначить рациональную антибиотико- и иммунотерапию.

Материал для исследования. Выбор материала определяется предварительным клиническим диагнозом заболевания и его стадией, что решает лечащий врач. Исследуемым материалом могут являться экскреты (слезная жидкость, отделяемое конъюнктивы, слухового прохода, полостей носа, рта, глотки, слизистой верхних дыхательных путей, рвотные массы, испражнения, моча, пот) и пунктаты (спинномозговая жидкость, кровь, лимфа, костный мозг, биоптаты). В каждом случае учитывают особенности предполагаемой инфекции, место максимальной (избирательной) локализации возбудителя и пути выделения в окружающую среду. Например, при брюшном тифе и паратифах бактерии на первой неделе заболевания содержатся в крови, а затем выделяются с испражнениями и мочой; при полиомиелите вирус в первой стадии болезни выделяется с испражнениями, а затем в течение короткого времени обнаруживается в крови; при респираторных инфекциях бактерии и вирусы, как правило, выделяются с мокротой, а при кишечных – с испражнениями. В некоторых случаях на исследование берут объекты окружающей среды: пищевые продукты, воду, воздух, почву смывы с различных предметов.

Материал должен быть взят из действительно пораженного органа (мокрота, а не слюна; средняя порция мочи, а не начальная; секрет из глубины носа, а не из ноздрей; гной из глубины, а не из отверстия свища и т. д.). При взятии материала от больных или бактерионосителей необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Материал следует брать до применения антибиотиков или других химиотерапевтических препаратов.
2. Материал необходимо собирать в достаточном количестве в стерильную посуду с соблюдением асептики.
3. Исследуемый материал в возможно короткие сроки следует доставить в лабораторию. Доставка должна производиться в специальной посуде или контейнерах при сохранении первоначальной температуры материала или при охлаждении (в зависимости от характера материала).
4. Материал берут, по возможности, в начальном периоде болезни, так как в это время возбудителей больше и они имеют более типичную локализацию.
5. Любой клинический материал должен рассматриваться как потенциально опасный для человека, поэтому при его заборе, хранении, транспортировке и обработке соблюдаются все правила безопасности.

Материал, взятый лечащим врачом или лаборантом, посылают в лабораторию с указанием фамилии, имени, отчества больного, номера истории болезни, предполагаемого

диагноза, из какого органа взят материал, дата взятия и цель исследования. Ниже приводится образец направления, прилагаемого к материалу при пересылке его в лабораторию.

НАПРАВЛЕНИЕ

В бактериологическую лабораторию СибГМУ направляется кровь больного Иванова И. И. для исследования на патогенные микроорганизмы и чувствительность к антибиотикам.
Клинический диагноз: брюшной тиф.

Дата: 5.06.95 г.

Врач: Петрова В. А.

Режим работы микробиологической лаборатории зависит от степени опасности работы с тем или иным возбудителем.

Основные методы диагностики:

1. Микроскопический (бактериоскопический, вирусоскопический, микоскопический, риккетсиоскопический, протистоскопический).
2. Бактериологический (вирусологический, риккетсиологический, микологический, протозоологический).
3. Биологический;
4. Серологический.
5. Аллергологический.

Микроскопический метод. Группа микроскопических методов включает обычную световую микроскопию, микроскопию в ультрафиолетовом свете с использованием феномена флюоресценции и электронную микроскопию. Препараты из исследуемого материала изучаются под микроскопом неокрашенными или окрашенными различными методами, среди которых одним из обязательных является окрашивание по Граму. Основной целью этих методов является обнаружение в фиксированных и окрашенных препаратах из материала возбудителя, его антигенов или патологических изменений в тканях.

Преимуществом микроскопического метода диагностики является его быстрота (30–60 мин, при сложных методах окраски – 4 ч). Основным недостатком микроскопического метода является сложность идентификации обнаруженных микробов, а в некоторых случаях невозможность их дифференциации (например, кишечной палочки от сальмонелл или шигелл).

Как правило, данный метод является ориентировочным.

При наличии морфологических или тинкториальных особенностей возбудителя диагностическая ценность микроскопического исследования увеличивается и является основанием для постановки окончательного диагноза заболевания, например, лептоспироза, возвратного тифа, первичного сифилиса, гонореи, туберкулеза, дерматомикозов, кандидозов, глубоких микозов, малярии, лейшманиоза, балантидиоза, амебиаза и т. д.

Достоверность микроскопического метода значительно повышается при проведении иммунофлюоресцентного исследования, которое придает ему специфичность.

Бактериологический метод является ведущим методом диагностики, т.к. он позволяет выделить чистую культуру возбудителя (1 этап) и ее идентифицировать по целому ряду признаков: морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических, антигенных и др. (2 этап). Посев материала производят на плотные питательные среды для получения изолированных колоний. При незначительном содержании микроорганизмов исследуемый материал засевают на жидкие питательные среды – среды обогащения. Располагая чистой культурой бактерий, можно определить ее патогенные признаки в опытах на животных или *in vitro*, исследовать чувствительность к антибиотикам. Срок ответа при применении этого метода зависит от вида микробной культуры и может составлять от 3–5 суток до 2 мес.

В некоторых случаях (заболевания, вызванные представителями условно-патогенной или нормальной микрофлоры) проводится определение количества возбудителей в исследуемом материале.

Для многих бактериальных инфекций бактериологический метод диагностики является основным (кишечные, стафилококковые, стрептококковые инфекции и др.). Бактериологический метод применяют для эпидемиологического анализа бактериальных инфекций и определения бактерионосительства. С целью эпидемиологического маркирования производят внутривидовую идентификацию выделенной культуры: определяют серовар, фаговар, биовар и др.).

Недостатками этого метода являются длительность исследования, опасность и сравнительная дороговизна.

Для диагностики вирусных инфекций вирусологические методы являются наиболее достоверными. Но выделение и идентификация вируса являются в большинстве случаев относительно трудоемкими и дорогостоящими, и при ряде заболеваний (грипп, паротит и др.) диагностическая информация может быть получена проще, быстрее и дешевле серологическими методами. Исключением являются такие случаи, как смерть в раннем периоде болезни, когда невозможно выявить динамику антител и выделение этиологического агента остается единственным методом диагностики. В случаях существования многих антигенных типов вируса (ЕСНО, риновирусы и др.) гораздо проще выделить вирус из соответствующего клинического материала и выяснить имеется ли у больного подъем уровня специфических антител к выявленному типу вируса, чем проводить большую серию серологических реакций со всеми сыворотками. В некоторых случаях вирусологический метод используется для ретроспективной диагностики.

К бактериологическому методу можно отнести обнаружение компонентов возбудителя в ранние сроки инфекционного заболевания. Это индикация антигенов и идентификация возбудителя с помощью диагностических сывороток или тест-систем (РИФ - реакция иммунофлюоресценции, РИА - радиоиммунный анализ, ИФА – иммуноферментный анализ).

Все большее значение приобретают молекулярно-биологические методы диагностики (ДНК-зонды, полимеразная цепная реакция - ПЦР), основанные на обнаружении нуклеиновой кислоты возбудителя.

Используются физико-химические методы исследования химического состава микробной клетки и продуктов её метаболизма. Метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ) основан на хроматографическом определении в исследуемом материале больных гнойно-септическими заболеваниями специфических продуктов анаэробов – летучих жирных кислот.

Микологические исследования осуществляются реже, чем бактериологические, поскольку микроскопическая диагностика микозов достаточно надежна. Микологический анализ проводят при диагностике кандидозов, глубоких микозов.

Биологический метод (экспериментальный, биопроба) основан на неодинаковой чувствительности лабораторных животных к возбудителям. Животных определенного вида (белых мышей, морских свинок, кроликов, обезьян), с учетом возраста и массы тела заражают чистой культурой микроорганизмов, либо исследуемым материалом. В первом случае биопробы используют для дифференциации патогенных микроорганизмов, одни из которых вызывают заболевание или гибель животных, другие не оказывают подобного действия. Во втором случае биологический метод применяют для выделения чистой культуры возбудителя из исследуемого материала, загрязненного посторонними микроорганизмами, в случаях когда посева на питательные среды не дают положительного результата. Биопробы используют для определения вирулентности и токсигенности микроорганизмов оценки активности антимикробных, химиотерапевтических препаратов. Для диагностики некоторых инфекций (туляремия) биологический метод является начальным.

Срок ответа зависит от вида микроорганизма и может составлять от 1 недели до 2 месяцев.

Кроме лабораторных животных для заражения могут быть использованы и другие биологические объекты: куриные эмбрионы, культуры клеток.

Диагностические возможности биологического метода ограничены тем, что к большинству антропонозных инфекций лабораторные животные невосприимчивы. Кроме того биологический метод не экономичен, не гуманен и поэтому применяется редко.

Серологический метод занимает второе место по значимости, т.к. взаимодействие антигена и антитела характеризуется высокой степенью специфичности. Данный метод служит для выявления антигена (ранняя диагностика), специфических антител в сыворотке крови больного (поздняя диагностика). Достоверные результаты серологической диагностики получают при изучении «парных» сывороток крови больных, взятой в первые дни болезни и через разные промежутки времени от начала заболевания. В этом случае удается наблюдать динамику нарастания антител, но сроки исследования значительно удлиняются, что придает данному методу ретроспективный характер. Обнаружение антител проводится в различных иммунологических реакциях: агглютинации, преципитации, связывания комплемента, непрямой гемагглютинации, нейтрализации, торможения гемагглютинации, иммуноферментном анализе и т. д.

Серологические исследования часто проводят для эпидемиологического анализа инфекционной заболеваемости (ретроспективная диагностика). С этой целью определяется наличие специфических антител у здоровых лиц, что свидетельствует или о перенесении соответствующей инфекции, или о контакте с возбудителем.

Данный метод совершенно безопасный, относительно недорогой, позволяет в течение нескольких часов поставить диагноз. В настоящее время определяют не только количество иммуноглобулинов, но принадлежность их к определенному классу.

Выявление специфических антигенов в исследуемом материале дает возможность для использования серологического метода с целью ускоренной (в течение первого дня болезни) или даже экспресс-диагностики (в течение нескольких часов) инфекционных заболеваний.

Аллергологический метод применяется для выявления гиперчувствительности к различным бактериальным антигенам (аллергенам) при диагностике ряда инфекционных заболеваний (туберкулез, бруцеллез, туляремия, сибирская язва, токсоплазмоз и др.). Для диагностики используют кожно-аллергические пробы (внутрикожное или накожное введение аллергенов). Срок ответа – 2–3 суток.

Возможности аллергологического метода ограничены тем, что не все возбудители способны формировать в организме ГЗТ. Метод является вспомогательным для диагностики.

Все пять перечисленных методов не всегда используют для диагностики инфекционных заболеваний. Выбор методов исследования зависит от свойств микроорганизма и особенностей вызываемой им инфекции. Например, диагноз гонореи можно поставить уже при помощи бактериоскопии, основой диагностики кишечных инфекций является бактериологический метод, многие вирусные инфекции диагностируются в основном серологическим методом, диагноз туляремии можно поставить, начиная с третьего дня заболевания при помощи кожно-аллергической пробы.

Классификация микроорганизмов, вызывающих заболевания у человека

Классификация микроорганизмов является одним из самых трудных разделов микробиологии, прежде всего, из-за относительно малого числа морфологических, цитологических, биохимических, серологических и других признаков, на основе которых их можно подразделить на обособленные группы.

В 1923 г. американское общество бактериологов (SAB) издало первый международный «Определитель бактерий» под редакцией Д. Берджи (David Henricks Bergey). В дальнейшем был создан общепризнанный во всем мире большой международный коллектив из лучших специалистов по той или иной группе микроорганизмов (Bergey's Manual Trust), который продолжал обобщать знания по структуре, функциям микроорганизмов и их систематике.

В последующие годы Bergey's Manual Trust публикует сведения по систематике и идентификации бактерий отдельно: в виде определителя бактерий – «Bergey's Manual of

Determinative Bacteriology» (последнее 9-е издание в 1994г.) и классификации бактерий «Bergey's Manual of Systematic Bacteriology» (последнее 2-е издание в 2001-2005гг.).

Определитель («Bergey's Manual of Determinative Bacteriology») является справочным материалом для работников практических лабораторий, используемый для идентификации бактерий по характерным для них фенотипическим признакам (окраска по Граму, форма и размер клетки, химический состав клеточной стенки, подвижность, наличие капсулы, спор, тип дыхания, биохимическая активность и др.), что позволяет сравнительно быстро определить вид выделенной бактериологом из исследуемого материала культуры бактерий. Создание «Bergey's Manual of Determinative Bacteriology» отражает первое направление в систематизации микроорганизмов – их каталогизация на основе ограниченного числа признаков.

Определитель бактерий Берджи делит царство прокариот на четыре отдела и 35 групп:

1. Gracilicutes – тонкостенные, грамотрицательные (1—16 группы, parts);
2. Firmicutes – толкостенные, грамположительные (бактерии – 17–21 группы и актиномицеты – группы 22–29);
3. Tenericutes – лишены клеточной стенки (30-ая группа);
4. Mendosicutes – архебактерии – стенки лишены пептидогликана, имеются особенности строения рибосом, мембраны и РНК (31–35 группы).

Kingdom Procaryotae

Division 1 Gracilicutes (прокариоты с тонкими стенками клетки, грамотрицательные)

Группа (Part) 1. Spirochaetes

Группа (Part) 2. Аэробные/микроаэрофильные, подвижные, спиральные/изогнутые грамотрицательные бактерии

Группа (Part) 3. Неподвижные (или, редко, подвижные) грамотрицательные изогнутые бактерии. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 4. Грамотрицательные, аэробные/микроаэрофильные палочки и кокки

Группа (Part) 5. Факультативно анаэробные грамотрицательные палочки

Подгруппа 1: Семейство Enterobacteriaceae

Подгруппа 2: Семейство Vibrionaceae

Подгруппа 3: Семейство Pasteurellaceae

Подгруппа 4: другие роды

Группа (Part) 6. Грамотрицательные, анаэробные, прямые, изогнутые и спиральные бактерии

Группа (Part) 7. Бактерии, осуществляющие диссимиляционное восстановление сульфата или серы. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 8. Анаэробные грамотрицательные кокки

Группа (Part) 9. Риккетсии и хламидии (Rickettsias and Chlamydias)

Группа (Part) 10. Аноксигенные фототрофные бактерии. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 11. Оксигенные фототрофные бактерии. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 12. Аэробные хемолитотрофные бактерии и родственные организмы. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 13. Почкующиеся и/или обладающие выростами бактерии. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 14. Бактерии, обладающие чехлом. Патогенных для человека видов нет.

Группа (Part) 15. Нефотосинтезирующие, не образующие плодовых тел скользящие бактерии. Патогенных для человека видов нет

Группа (Part) 16. Скользящие бактерии, образующие плодовые тела: миксобактерии. Патогенных для человека видов нет

Division II Firmicutes (прокариоты с толстыми стенками клетки, грамположительные)

Группа (Part) 17. Грамположительные кокки

- Группа (Part) 18. Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры
- Группа (Part) 19. Грамположительные неспорообразующие палочки правильной формы
- Группа (Part) 20. Грамположительные неспорообразующие палочки неправильной формы
- Группа (Part) 21. Микобактерии
- Группа (Part) 22. Нокардиоформные актиномицеты
 - Подгруппа 4: *Promicromonospora* и близкие роды
- Группа (Part) 23. Актиномицеты с многогнездными спорангиями. Патогенных видов нет.
- Группа (Part) 24. Актиноплены. Патогенных видов нет
- Группа (Part) 25. Стрептомицеты и близкие роды
- Группа (Part) 26. Мадуромицеты. Патогенных видов нет
- Группа (Part) 27. *Thermomonospora* и близкие роды. Патогенных видов нет
- Группа (Part) 28. Термоактиномицеты. Патогенных видов нет
- Группа (Part) 29. Другие роды актиномицетов. Патогенных видов нет

Division III Tenericutes (прокариоты, лишённые клеточной стенки)

- Группа (Part) 30. Микоплазмы (или молликуты): бактерии без клеточной стенки

Division IV Mendosicutes (archaeobacteria, прокариоты, не имеющие пептидогликана в составе клеточной стенки). Патогенных для человека видов нет

- Группа (Part) 31. Метаногены
- Группа (Part) 32. Сульфатредуцирующие археи
- Группа (Part) 33. Экстремально галофильные аэробные археобактерии (галобактерии)
- Группа (Part) 34. Археобактерии, лишённые клеточной стенки
- Группа (Part) 35. Экстремальные термофилы и гипертермофилы, метаболизирующие S^0

При подготовке второго издания *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* исследователи внесли существенные изменения набора признаков, по которым производили установление степени родства между микроорганизмами. Для их идентификации были использованы 10 стандартных групп признаков.

Фенотипические признаки:

1. Морфологические признаки (размеры, форма, наличие жгутиков, капсул, спор и др.);
2. Дифференциальные окраски (Грама, Циля-Нильсена, Нейссера, Бурри-Гинса и т.д.);
3. Культуральные и биохимические свойства (рост культуры на плотной и в жидкой питательной среде, свойства колоний, определение каталазы, оксидазы, пероксидазы, окислительного или ферментативного образования кислоты из углеводов, определение сахаролитических ферментов, определение способности продукции ацетилметилкарбинола, индола, сероводорода, определение активности декарбоксилаз основных аминокислот (аргинин, лизин, орнитин, гистидин, тирозин, глутаминовая и гамма-аминомасляная), аргининдегидролазной активности, нитратредуктазы, дезаминирования фенилаланина и других свойств;
4. Антигенная структура;
5. Фаготипирование;

Генотипические признаки:

1. Соотношение G+C;
2. Анализ последовательности оснований в ДНК;
3. Гибридизация ДНК;
4. Полимеразная цепная реакция (ПЦР и обратнотранскриптазная ПЦР).

Филогенетические признаки:

1. Секвенирование 16S и 23S рибосомальной РНК;
2. Анализ рРНК-нуклеотидных последовательностей;
3. РНК-РНК гибридизация;
4. Полиморфизм длины фрагментов рестрикции ДНК.

Создание «Bergey's Manual of Systematic Bacteriology» соответствует второму направлению в систематизации микроорганизмов – построению системы их филогенетического родства.

На основе комплекса фенотипических, генотипических и филогенетических признаков микроорганизмы подразделены на доклеточные формы (вирусы – Kingdom *Vira* или *Regnum Vira*) и клеточные формы, которые включают три домена: первый (1) домен «Archaea» – предковые прокариоты или предковые бактерии (патогенных для человека видов нет); второй (2) домен «Bacteria» – истинные прокариоты или истинные бактерии; третий (3) домен «Eucarya» – эукариотические клетки (Kingdom *Fungi* и Kingdom *Protista*). Среди микроорганизмов, входящих в состав 2 и 3 доменов есть патогенные для человека виды. Домены делятся на филии (или типы), которые в свою очередь делятся на классы и т.д. Так в домен «Bacteria» входит 23 филии, среди которых 6 (BXII, BXII, BIV, BVI, BVII, BXX) имеют медицинское значение.

Классификация Bergey касается только доменов 1 и 2 (рис. 1). Остальные микроорганизмы (вирусы, грибки, простейшие) сведены в самостоятельные классификации.

В классификации Bergey используются следующие группы или уровни (таксоны):

царство – Kingdom – англ., Regnum – лат.;

домен – Domain – англ., Domen – лат.;

филум – Phylum – др.-греч. – племя; тип – лат. В классификации прокариотов для обозначения этого таксона используется термин «**филум**», а для эукариотов – «**тип**»;

класс – Class – англ., лат.;

порядок – Order – англ., ordo – лат.;

семейство – Family – англ., familia – лат.;

род – Genus – лат.;

вид – Species – лат.

Кроме этих таксонов широко используются и другие термины:

штамм – популяция бактерий, выделенных из какого-либо исследуемого материала;

клон – популяция бактерий, полученная из одной бактериальной клетки;

подвид, инфравид – популяция бактерий, отличающихся от основного вида по какому-либо признаку или признакам, которые могут быть детализированы как варианты (**-вары**, но не – **типы**). Для их обозначения используется только суффикс «**-вар**» чтобы избежать возможной ошибки – принять «вариант» за «тип», как таксон эукариотов.):

морфовары – по морфологическим свойствам;

хемовары – по биохимическим свойствам;

серовары – по антигенной структуре;

фаговары – по чувствительности к бактериофагам;

колициновары – по продукции бактериоцинов;

резистенсвары – по устойчивости к антибиотикам;

геновары – по строению части генома;

рибовары – совокупность бактерий внутри вида, характеризующиеся одинаковым или близким профилем фрагментов ДНК, которые образуются при воздействии рестриктаз и выявляются методом электрофореза;

патовар – совокупность бактерий внутри вида с отличающейся вирулентностью;

биовары – совокупность бактерий внутри вида, отличающихся по нескольким биологическим свойствам.

Классификации различных групп микроорганизмов схематически представлены на рис. 1: прокариотов (классификация Bergey's Manual Trust), эукариотов (см. соответствующие классификации) и вирусов (см. соответствующую классификацию).

К настоящему времени большинство бактериологов отказалось от использования термина «kingdom» («kingdom» – англ. «царство») для обозначения таксона прокариотов. Он применяется в систематике эукариотов (микология, протозоология) и акариотов (вирусология). Термины «прокариоты», «эукариоты» и «акариоты» используются для

обозначения соответствующих групп микроорганизмов по организации генома и также не используются для обозначения таксономических категорий.

Все живые микроорганизмы (за исключением вирусов, которые выделены в отдельное царство) подразделены на 3 домена: археи, эубактерии, эукарии.

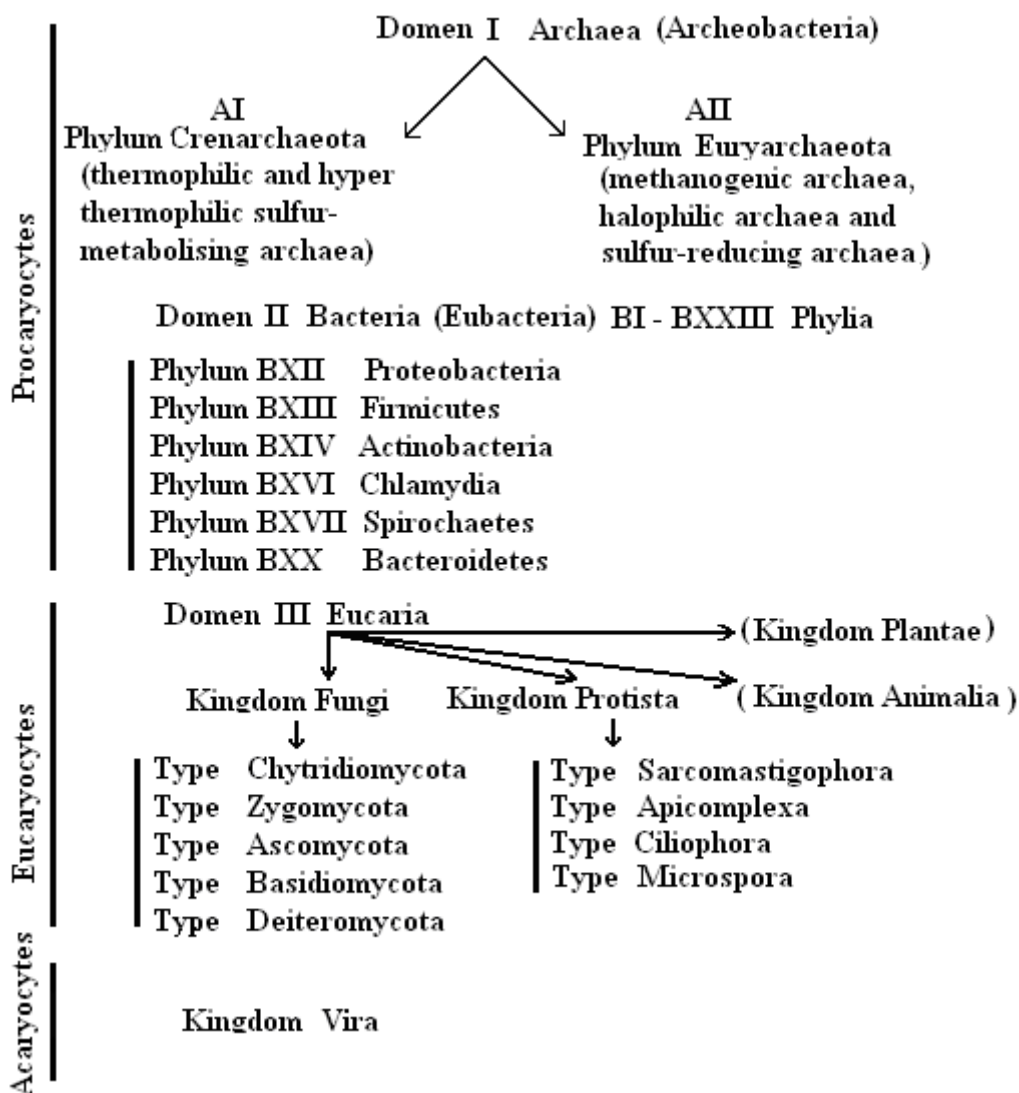


Рис 1. Классификация представителей мира микроорганизмов (mundus microbiorum).

Ниже приводятся детали таксономической схемы Archaea и Bacteria (до семейств).

Таксономическая схема Archaea и Bacteria

Domain I Archaea

Phylum AI. Crenarchaeota

Class I. Thermoprotei

Order I. Thermoproteales

Family I. Thermoproteaceae

Family II. Thermofilaceae

Order II. Desulfurococcales

Family I. Desulfurococcaceae

Family II. Pyrodictiaceae

Order III. Sulfolobales

Family I. Sulfolobaceae

Phylum AII Euryarchaeota

Class I. Methanobacteria

Order I. Methanobacteriales

Family I. Methanobacteriaceae

Family II. Methanothermaceae

Class II. Methanococci

Order I. Methanococcales

Family I. Methanococcaceae

Family II. Methanocaldococcaceae
 Order II. Methanomicrobiales
 Family I. Methanomicrobiaceae
 Family II. Methanocorpusculaceae
 Family III. Methanospirillaceae
 Order III. Methanosarcinales
 Family I. Methanosarcinaceae
 Family II. Methanosaetaceae
 Class III. Halobacteria
 Order I. Halobacteriales
 Family I. Halobacteriaceae
 Class IV. Thermoplasmata
 Order I. Thermoplasmatales
 Family I. Thermoplasmataceae
 Family II. Picrophilaceae
 Class V. Thermococci
 Order I. Thermococcales
 Family I. Thermococcaceae
 Class VI. Archaeoglobi
 Order I. Archaeoglobales
 Family I. Archaeoglobaceae
 Class VII. Methanopyri
 Order I. Methanopyrales
 Family I. Methanopyraceae
Domain II Bacteria
Phylum BI. Aquificae
 Class I. Aquificae
 Order I. Aquificales
 Family I. Aquificaceae
Phylum BII. Thermotogae
 Class I. Thermotogae
 Order I. Thermotogales
 Family I. Thermotogaceae
Phylum BIII. Thermodesulfobacteria
 Class I. Thermodesulfobacteria
 Order I. Thermodesulfobacteriales
 Family I. Thermodesulfobacteriaceae
Phylum BIV. Deinococcus-Thermus
 Class I. Deinococcales
 Order I. Deinococcales
 Family I. Deinococcaceae
 Order II. Thermales
 Family I. Thermaceae
Phylum BV. Chrysiogenetes
 Class I. Chrysiogenetes
 Order I. Chrysiogenales
 Family I. Chrysiogenaceae
Phylum BVI Chloroflexi
 Class I. Chloroflexi
 Order I. Chloroflexales
 Family I. Chloroflexaceae
 Order II. Herpetosiphonales

 Family I. Herpetosiphonaceae
Phylum BVII. Thermomicrobia
 Class I. Thermomicrobia
 Order I. Thermomicrobiales
 Family I. Thermomicrobiaceae
Phylum BVIII. Nitrospirae
 Class I. Nitrospira
 Order I. Nitrospirales
 Family I. Nitrospiraceae
Phylum BIX. Deferribacteres
 Class I. Deferribacteres
 Order I. Deferribacterales
 Family I. Deferribacteraceae
Phylum BX. Cyanobacteria
 Class I. Cyanobacteria
 Subsection I - V
Phylum BXI. Chlorobi
 Class I. Chlorobia
 Order I. Chlorobiales
 Family I. Chlorobiaceae
Phylum BXII. Proteobacteria
 Class I. Alphaproteobacteria
 Order I. Rhodospirillales
 Family I. Rhodospirillaceae
 Family II. Acetobacteraceae
 Order II. Rickettsiales
 Family I. Rickettsiaceae
 Family II. Ehrlichiiaceae
 Family III. Holosporaceae
 Order III. Rhodobacterales
 Family I. Rhodobacteraceae
 Order IV. Sphingomonadales
 Family I. Sphingomonadaceae
 Order V. Caulobacterales
 Family I. Caulobacteraceae
 Order VI. Rhizobiales
 Family I. Rhizobiaceae
 Family II. Bartonellaceae
 Family III. Brucellaceae
 Family IV. Phyllobacteriaceae
 Family V. Methylocystaceae
 Family VI. Beijerinckiaceae
 Family VII. Bradyrhizobiaceae
 Family VIII. Hyphomicrobiaceae
 Family IX. Methylobacteriaceae
 Family X. Rhodobiaceae
 Class II. Betaproteobacteria
 Order I. Burkholderiales
 Family I. Burkholderiaceae
 Family II. Ralstoniaceae
 Family III. Oxalobacteraceae
 Family IV. Alcaligenaceae

- Family V. Comamonadaceae
- Order II. Hydrogenophilales
 - Family I. Hydrogenophilaceae
- Order III. Methylophilales
 - Family I. Methylophilaceae
- Order IV. Neisseriales
 - Family I. Neisseriaceae
- Order V. Nitrosomonadales
 - Family I. Nitrosomonadaceae
 - Family II. Spirillaceae
 - Family III. Gallionellaceae
- Order VI. Rhodocyclales
 - Family I. Rhodocyclaceae
- Class III. Gammaproteobacteria
 - Order I. Chromatiales
 - Family I. Chromatiaceae
 - Family II. Ectothiorhodospiraceae
 - Order II. Xanthomonadales
 - Family I. Xanthomonadaceae
 - Order III. Cardiobacteriales
 - Family I. Cardiobacteriaceae
 - Order IV. Thiotrichales
 - Family I. Thiotrichaceae
 - Family II. Piscirickettsiaceae
 - Family III. Francisellaceae
 - Order V. Legionellales
 - Family I. Legionellaceae
 - Family II. Coxiellaceae
 - Order VI. Methylococcales
 - Family I. Methylococcaceae
 - Order VII. Oceanospirillales
 - Family I. Oceanospirillaceae
 - Order VIII. Pseudomonadales
 - Family I. Pseudomonadaceae
 - Family II. Moraxellaceae
 - Order IX. Alteromonadales
 - Family I. Alteromonadaceae
 - Order X. Vibrionales
 - Family I. Vibrionaceae
 - Order XI. Aeromonadales
 - Family I. Aeromonadaceae
 - Family II. Succinivibrionaceae
 - Order XII. Enterobacteriales
 - Family I. Enterobacteriaceae
 - Order XIII. Pasteurellales
 - Family I. Pasteurellaceae
- Class IV. Deltaproteobacteria
 - Order I. Desulfurellales
 - Family I. Desulfurellaceae
 - Order II. Desulfovibrionales
 - Family I. Desulfovibrionaceae
 - Family II. Desulfomicrobiaceae

- Order III. Desulfobacterales
 - Family I. Desulfobacteraceae
 - Family II. Desulfobulbaceae
 - Family III. Desulfoarculaceae
- Order IV. Desulfuromonadales
 - Family I. Desulfuromonadaceae
 - Family II. Geobacteraceae
 - Family III. Pelobacteraceae
- Order V. Syntrophobacterales
 - Family I. Syntrophobacteraceae
 - Family II. Syntrophaceae
- Order VI. Bdellovibrionales
 - Family I. Bdellovibrionaceae
- Order VII. Myxococcales
 - Family I. Myxococcaceae
 - Family II. Archangiaceae
 - Family III. Cystobacteraceae
 - Family IV. Polyangiaceae
- Class V. Epsilonproteobacteria
 - Order I. Campylobacterales
 - Family I. Campylobacteraceae
 - Family II. Helicobacteraceae
- Phylum BXIII. Firmicutes**
 - Class I. Clostridia
 - Order I. Clostridiales
 - Family I. Clostridiaceae
 - Family II. Lachnospiraceae
 - Family III. Peptostreptococcaceae
 - Family IV. Eubacteriaceae
 - Family V. Peptococcaceae
 - Family VI. Heliobacteriaceae
 - Family VII. Acidaminococcaceae
 - Family VIII. Syntrophomonadaceae
 - Order II. Thermoanaerobacteriales
 - Family I. Thermoanaerobacteriaceae
 - Order III. Haloanaerobiales
 - Family I. Haloanaerobiaceae
 - Family II. Halobacteroidaceae
 - Class II. Mollicutes
 - Order I. Mycoplasmatales
 - Family I. Mycoplasmataceae
 - Order II. Entomoplasmatales
 - Family I. Entomoplasmataceae
 - Family II. Spiroplasmataceae
 - Order III. Acholeplasmatales
 - Family I. Acholeplasmataceae
 - Order IV. Anaeroplasmatales
 - Family I. Anaeroplasmataceae
 - Family I. Erysipelotrichaceae
 - Class III. Bacilli
 - Order I. Bacillales
 - Family I. Bacillaceae

- Family II. Planococcaceae
- Family III. Caryophanaceae
- Family IV. Listeriaceae
- Family V. Staphylococcaceae
- Family VI. Sporolactobacillaceae
- Family VII. Paenibacillaceae
- Family VIII. Alicyclobacillaceae
- Family IX. Thermoactinomycetaceae
- Order II. Lactobacillales
 - Family I. Lactobacillaceae
 - Family II. Aerococcaceae
 - Family III. Carnobacteriaceae
 - Family IV. Enterococcaceae
 - Family V. Leuconostocaceae
 - Family VI. Streptococcaceae
- Phylum BXIV. Actinobacteria**
 - Class I. Actinobacteria
 - Subclass I. Acidimicrobidae
 - Order I. Acidimicrobiales
 - Suborder I. Acidimicrobinae
 - Family I. Acidimicrobiaceae
 - Subclass II. Rubrobacteridae
 - Order I. Rubrobacterales
 - Suborder I. Rubrobacterinae
 - Family I. Rubrobacteraceae
 - Subclass III. Coriobacteridae
 - Order I. Coriobacteriales
 - Suborder I. Coriobacterinae
 - Family I. Coriobacteriaceae
 - Subclass IV. Sphaerobacteridae
 - Order I. Sphaerobacterales
 - Suborder I. Sphaerobacterinae
 - Family I. Sphaerobacteraceae
 - Subclass V. Actinobacteridae
 - Order I. Actinomycetales
 - Suborder I. Actinomycinae
 - Family I. Actinomycetaceae
 - Suborder VI. Micrococcinae
 - Family I. Micrococcaceae
 - Family II. Brevibacteriaceae
 - Family III. Cellulomonadaceae
 - Family IV. Dermabacteraceae
 - Family V. Dermatophilaceae
 - Family VI. Intrasporangiaceae
 - Family VII. Jonesiaceae
 - Family VIII. Microbacteriaceae
 - Family IX. Beutenbergiaceae
 - Family X. Promicromonosporaceae
 - Suborder VII. Corynebacterinae
 - Family I. Corynebacteriaceae
 - Family II. Dietziaceae
 - Family III. Gordoniaceae
 - Family IV. Mycobacteriaceae
 - Family V. Nocardiaceae
 - Family VI. Tsukamurellaceae
 - Family VII. Williamsiaceae
 - Suborder VIII. Micromonosporinae
 - Family I. Micromonosporaceae
 - Suborder IX. Propionibacterinae
 - Family I. Propionibacteriaceae
 - Family II. Nocardiodiaceae
 - Suborder X. Pseudonocardinae
 - Family I. Pseudonocardaceae
 - Family II. Actinosynnemataceae
 - Suborder XI. Streptomycinae
 - Family I. Streptomycetaceae
 - Suborder XII. Streptosporanginae
 - Family I. Streptosporangiaceae
 - Family II. Nocardioptaceae
 - Family III. Thermomonosporaceae
 - Suborder XIII. Frankinae
 - Family I. Frankiaceae
 - Family II. Geodermatophilaceae
 - Family III. Microsphaeraceae
 - Family IV. Sporichthyaceae
 - Family V. Acidothermaceae
 - Family VI. Kineosporiaceae
 - Suborder XIV. Glycomycinae
 - Family I. Glycomycetaceae
 - Order II. Bifidobacteriales
 - Family I. Bifidobacteriaceae
 - Phylum BXV. Planctomycetes**
 - Class I. Planctomycetacia
 - Order I. Planctomycetales
 - Family I. Planctomycetaceae
 - Phylum BXVI Chlamydiae**
 - Class I. Chlamydiae
 - Order I. Chlamydiales
 - Family I. Chlamydiaceae
 - Family II. Parachlamydiaceae
 - Family III. Simkaniaceae
 - Family IV. Waddliaceae
 - Phylum BXVII. Spirochaetes**
 - Class I. Spirochaetes
 - Order I. Spirochaetales
 - Family I. Spirochaetaceae
 - Family II. Serpulinae
 - Family III. Leptospiraceae
 - Phylum BXVIII. Fibrobacteres**
 - Class I. Fibrobacteres
 - Order I. Fibrobacterales
 - Family I. Fibrobacteraceae
 - Phylum BXIX. Acidobacteria**
 - Class I. Acidobacteria

- Order I. Acidobacteriales
 - Family I. Acidobacteriaceae
- Phylum BXX. Bacteroidetes**
 - Class I. Bacteroides
 - Order I. Bacteroidales
 - Family I. Bacteroidaceae
 - Family II. Rikenellaceae
 - Family III. Porphyromonadaceae
 - Family IV. Prevotellaceae
 - Class II. Flavobacteria
 - Order I. Flavobacteriales
 - Family I. Flavobacteriaceae
 - Family II. Myroidaceae
 - Family III. "Blattabacteriaceae"
 - Class III. Sphingobacteria
 - Order I. Sphingobacteriales
 - Family I. Sphingobacteriaceae
 - Family II. Saprospiraceae
 - Family III. Flexibacteraceae
 - Family IV. Flammeovirgaceae
 - Family V. Crenotrichaceae
- Phylum BXXI. Fusobacteria**
 - Class I. Fusobacteria
 - Order I. Fusobacteriales
 - Family I. Fusobacteriaceae
 - Family II. Incertae sedis
- Phylum BXXII. Verrucomicrobia**
 - Class I. Verrucomicrobiae
 - Order I. Verrucomicrobiales
 - Family I. Verrucomicrobiaceae
- Phylum BXXIII. Dictyoglomi**
 - Class I. Dictyoglomi
 - Order I. Dictyoglomales
 - Family I. Dictyoglomaceae

В классификации Берджи 2001 г. по сравнению с предыдущей классификацией многие виды микроорганизмов перемещены не только в пределах рода, но и порядков, классов и типов. В частности, использование комплекса фенотипических, генотипических и филогенетических признаков внесло существенные изменения в представления о филогенезе бактерий (табл. 1).

Таблица 1

Таксономическое положение бактерий, имеющих медицинское значение

Domain Bacteria

| Phylum | Class | Order | Family | Genus | |
|--|---|---|---|---|--|
| Phylum
BXII.
Proteo-
bacteria | Class I.
Alpha-
proteo-
bacteria | Order II.
Rickettsiales | Family I.
Rickettsiaceae | Genus I.
Rickettsia | |
| | | | | Genus II.
Orientia | |
| | | | Family II.
Ehrlichiaeae | Genus I.
Ehrlichia | |
| | | | | Genus III.
Anaplasma | |
| | | Order VI.
Rhizobiales | Family II.
Bartonellaceae | Genus I.
Bartonella | |
| | | | | Family III.
Brucellaceae | Genus I.
Brucella |
| | | | | Family VII.
Bradyrhizobiaceae | Genus II. Afipia |
| | | Class II.
Beta-
proteo-
bacteria | Order I.
Burkholderiales | Family I.
Burkholderiaceae | Genus I.
Burkholderia |
| | | | | | Family IV.
Alcaligenaceae |
| | | | Order IV.
Neisseriales | Family I.
Neisseriaceae | |
| | Genus VI.
Eikenella | | | | |
| | Order V.
Nitroso-
monadales | | Family II.
Spirillaceae | Genus I.
Spirillum | |
| | | | | Class III.
Gamma-
proteo-
bacteria | Order II.
Xantho-
monadales |
| | Genus VII.
Steno-
trophomonas | | | | |
| | Order III
Cardio-
bacteriales | | Family I.
Cardiobacteriaceae | | Genus I. Cardio-
bacterium |
| | Order IV.
Thiotrichales | Family III
Francisellaceae | Genus I.
Francisella | | |
| | Order V.
Legionellales | Family I.
Legionellacea | Genus I.
Legionella | | |
| | | | Family II.
Coxiellaceae | Genus I.
Coxiella | |

| | | | | |
|--|---|---|--|----------------------------|
| | | Order VIII.
Pseudo-
monadales | Family I.
Pseudomonadaceae | Genus I.
Pseudomonas |
| | | | Family II.
Moraxellaceae | Genus I.
Moraxella |
| | | | | Genus II.
Acinetobacter |
| | | Order X.
Vibrionales | Family I.
Vibrionaceae | Genus I.
Vibrio |
| | | Order XII.
Entero-
bacteriales | Family I.
Enterobacteriaceae | Genus I.
Escherichia |
| | | | | Genus X.
Citrobacter |
| | | | | Genus XI.
Edwardsiella |
| | | | | Genus XII.
Enterobacter |
| | | | | Genus XIII.
Erwinia |
| | | | | Genus XV.
Hafnia |
| | | | | Genus XVI.
Klebsiella |
| | | | | Genus XXI.
Morganella |
| | | | | Genus XXVIII.
Proteus |
| | | | | Genus XXIX.
Providencia |
| | | | | Genus XXXII.
Salmonella |
| Genus XXXIII.
Serratia | | | | |
| Genus XXXIV.
Shigella | | | | |
| Genus XL.
Yersinia | | | | |
| Order XIII.
Pasteurellales | Family I.
Pasteurellaceae | Genus I.
Pasteurella | | |
| | | Genus III.
Haemophilus | | |
| Class V.
Epsilon-
proteo-
bacteria | Order I.
Campylo-
bacterales | Family I.
Campylo-
bacteraceae | Genus I.
Campylobacter | |
| | | Family II.
Helicobacteraceae | Genus I.
Helicobacter | |
| Phylum
BXIII.
Firmicutes | Class I.
Clostridia | Order I.
Clostridiales | Family I.
Clostridiaceae | Genus I.
Clostridium |
| | | | | Genus VIII.
Sarcina |
| | | Family III.
Peptostrepto- | Genus I.
Peptostrepto- | |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|---------------------------------------|---|-----------------------------------|
| | | | coccaceae | coccus | | |
| | | | Family V.
Peptococcaceae | Genus I.
Peptococcus | | |
| | | | Family VII.
Acidaminococcaceae | Genus XIII.
Veillonella | | |
| | Class II.
Mollicutes | Order I.
Mycoplasmatales | Family I.
Mycoplasmataceae | Genus I.
Mycoplasma | | |
| | | Order III.
Acholeplasmatales | Family I.
Acholeplasmataceae | Genus IV.
Ureaplasma | | |
| | | Genera incertae sedis | Family I.
Erysipelotrichaceae | Genus I.
Erysipelothrix | | |
| | Class III.
Bacilli | Order I.
Bacillales | Family I.
Bacillaceae | Genus I.
Bacillus | | |
| | | | Family IV.
Listeriaceae | Genus I.
Listeria | | |
| | | | Family V.
Staphylococcaceae | Genus I.
Staphylococcus | | |
| | | Order II.
Lactobacillales | Family IV.
Enterococcaceae | Genus I.
Enterococcus | | |
| | | | Family V.
Leuconostocaceae | Genus I.
Leuconostoc | | |
| | | | Family VI.
Streptococcaceae | Genus I.
Streptococcus | | |
| Phylum BXIV.
Actinobacteria | Class I.
Actinobacteria | Order I.
Actinomycetales
Suborder I.
Actinomycineae | Family I.
Actinomycetaceae | Genus I.
Actinomyces | | |
| | | | | Genus IV.
Mobiluncus | | |
| | Subclass V. Actinobacteridae | Suborder VI.
Micrococcineae | | Family I.
Micrococcaceae | Genus I.
Micrococcus | |
| | | | | | Genus X.
Stomatococcus | |
| | | | | | Family III.
Cellulomonadaceae | Genus II.
Oerskovia |
| | | | | | Family VI.
Intrasporangiaceae | Genus V.
Terrabacter |
| | | | | | Family VII.
Jonesiaceae | Genus I.
Jonesia |
| | | Suborder VII.
Corynebacterineae | | | Family I.
Corynebacteriaceae | Genus I.
Corynebacterium |
| | | | | | | Family III
Gordoniaceae |
| | | | | Family IV.
Mycobacteriaceae | Genus I.
Myco- | |

| | | | | |
|--|--|--|---|----------------------------------|
| | | | | bacterium |
| | | | Family V.
Nocardiaceae | Genus I.
Nocardia |
| | | | | Genus II
Rhodococcus |
| | | | Family VI
Tsukamurellaceae | Genus I.
Tsukamurella |
| | | Suborder XI
Strepto-
mycineae | Family I.
Streptomycetaceae | Genus I.
Streptomyces |
| | | Order II.
Bifido-
bacteriales | Family I.
Bifidobacteriaceae | Genus I.
Bifido-
bacterium |
| | | | | Genus III.
Gardnerella |
| Phylum
BXVI
Chlamydiae | Class I.
Chlamy-
diae | Order I.
Chlamydiales | Family I.
Chlamydiaceae | Genus I.
Chlamydia |
| | | | | Genus II.
Chlamydomphila |
| | | | Family III.
Simkaniaceae | Genus I.
Simkania |
| Phylum
BXVII.
Spirochaetes | Class I.
Spiro-
chaetes | Order I.
Spiro-
chaetales | Family I.
Spirochaetaceae | Genus I.
Spirochaeta |
| | | | | Genus II.
Borrelia |
| | | | | Genus IX.
Treponema |
| | | | Family III.
Leptospiraceae | Genus II.
Leptospira |
| Phylum
BXX.
Bacteroidetes | Class I.
Bacte-
roides | Order I.
Bacteroidales | Family I.
Bacteroidaceae | Genus I.
Bacteroides |
| | | | Family III.
Porphyro-
monadaceae | Genus I.
Porphyromonas |
| | | | Family IV.
Prevotellaceae | Genus I.
Prevotella |
| | Class II.
Flavo-
bacteria | Order I.
Flavo-
bacteriales | Family I.
Flavobacteriaceae | Genus I.
Flavobacterium |
| Phylum
BXXI.
Fusobacteria | Class I.
Fuso-
bacteria | Order I.
Fusobacteriales | Family I.
Fusobacteriaceae | Genus I.
Fusobacterium |

Классификации вирусов, грибов и простейших представлены в соответствующих разделах.

Патогенные кокки

Возбудители стафилококковых инфекций

Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *S. saprophyticus

Стафилококки впервые выделены из очагов гнойных поражений человека Р. Кохом (1878 г) и Л.Пастером (1880 г). Свойства описаны Ф. Розенбахом (1884 г). Название дано А. Огестеном (1884 г) из-за характерного расположения клеток.

Стафилококки распространены повсеместно, колонизируют кожные покровы и слизистые оболочки человека и животных, вызывают гнойно-воспалительные заболевания, которые относятся к числу наиболее распространенных. Род *Staphylococcus* принадлежит к семейству *Staphylococcaceae* и включает более 20 видов, из которых наибольшее значение в патологии человека имеют *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *S. saprophyticus*.

Морфология. Стафилококки представляют собой клетки правильной округлой формы диаметром 0,5 – 1,5 мкм. Наиболее крупные размеры характерны для *S. intermedius*, *S. hominis*, наиболее мелкие - для *S. epidermidis*. При размножении образуют скопления неправильной формы в виде гроздьев винограда. В препаратах из патологического материала, в частности из гноя, располагаются поодиночке, парами или небольшими скоплениями. Не подвижны, не имеют спор. В настоящее время установлено, что стафилококки образуют капсулу полисахаридной природы. Потенциальной способностью к капсулообразованию обладают практически все штаммы *S. aureus*. Наиболее часто капсульные штаммы выделяют от больного.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашиваются положительно.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, но лучше развиваются в условиях аэробноза, так как в анаэробных условиях у стафилококков репрессируется синтез ферментов цикла Кребса и электронотранспортной сети. Нетребовательны к условиям культивирования. Хорошо растут на простых питательных средах при 35°-37° С, рН 6,2-8,4. На плотных средах образуют круглые колонии 2 – 4 мм в диаметре выпуклые непрозрачные грубозернистой структуры с плотным центром S и R типов. При комнатной температуре и достаточной аэрации стафилококки вырабатывают пигменты. Процесс пигментирования зависит от многих факторов, основными из которых являются генотип клетки, условия окружающей среды. В жидких питательных средах стафилококки дают диффузное помутнение с последующим выпадением осадка. Устойчивы к повышенному содержанию хлорида натрия и хорошо растут на средах с содержанием 10 -15 % соли. Такую концентрацию NaCl другие бактерии не переносят, вследствие чего солевые среды являются селективными для стафилококков.

Ферментативные свойства. Стафилококки биохимически активные микроорганизмы. Ферментируют с выделением кислоты глицерин, мальтозу, сахарозу, маннит, восстанавливают нитраты в нитриты, продуцируют уреазу, фосфатазу, аргиназу. Глюкозу ферментируют как в аэробных и анаэробных условиях. Выделяют сероводород и аммиак. Разлагают мочевины. Оксидазоотрицательны. Стафилококки делятся на каталазоположительные, имеющие наибольшее значение в патологии человека, к ним относятся *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus* и каталазоотрицательные (все остальные), также способные вызывать заболевания, особенно часто у новорожденных. *S. epidermidis* не сбраживает маннита. *S. saprophyticus* не сбраживает маннозу, не продуцирует фосфатазу.

Токсинообразование. Высокая поражаемость органов и тканей стафилококками обусловлена наличием большого комплекса токсинов и факторов патогенности. Среди них наибольшее значение имеют:

1. капсула – защищает стафилококки от комплемент-опосредованного поглощения полиморфноядерными фагоцитами, способствует адгезии микроорганизмов и их распространению по тканям;

2. адгезины – поверхностные белки, полисахариды, взаимодействующие с муцином слизистых оболочек, протеогликанами соединительной ткани и др;
3. лейкоцидин – вызывает повреждение лейкоцитов;
4. фибринолизин – обуславливают высокую инвазивность стафилококков;
5. гиалуронидаза – разрушает гиалуроновую кислоту и способствует инвазии микроорганизма;
6. плазмокоагулаза – защищает от фагоцитоза и переводит протромбин в тромбин, который вызывает свертывание фибриногена;
7. эксфолиативные токсины А и В – обладают свойствами суперантигенов и вызывают слущивание эпидермиса, отслойку рогового слоя и развитие синдрома ошпаренной кожи;
8. энтеротоксины А, В, С, С₁ С₂, Д, Е – термостабильные низкомолекулярные белки, обладают свойствами суперантигенов, определяют клиническую картину при пищевых отравлениях. Чаще заболевания вызывают стафилококки, продуцирующие энтеротоксины А и Д;
9. токсин синдрома токсического шока (раннее энтеротоксин F) – экзотоксин, характеризующийся слабой гемолитической и высокой протеолитической активностью. Обуславливает развитие симптомокомплекса, для которого характерны кожные высыпания с шелушением на кистях и стопах, лимфоцитопения;
10. бета-токсин характеризуется цитотоксическим действием;
11. гамма-токсин лизирует эритроциты;
12. дельта-токсин обладает широким спектром цитотоксической активности;
13. факторы угнетающие фагоцитоз (белок А, пептидогликан, тейхоевые кислоты) угнетают хемотаксис, защищают стафилококки от поглощения фагоцитами и блокируют окислительный взрыв;
14. аллергизирующие свойства, которыми обладают многие компоненты клетки и их продукты жизнедеятельности. Стафилококковые аллергены вызывают реакции ГЗТ и ГНТ.

Антигенная структура. Сложна и вариабельна. У стафилококков выделяют более 50 антигенов, представляющие собой белки, полисахариды, тейхоевые кислоты и разделенные по специфичности на родовые, видовые, типовые. По типоспецифическим антигенам бактерии разделены более чем на 30 серовариантов. Родовые антигены способны перекрестно реагировать с изоантигенами клеток организма человека, что может привести к развитию аутоиммунной патологии. Белок А является видоспецифичным антигеном, располагается на поверхности и ковалентно связан с пептидогликаном. Данный белок активно синтезируется микробной клеткой в логарифмической фазе роста при 40° С и связывается с Fc – фрагментом Ig G (Ig G₁, Ig G₂, Ig G₄), в меньшей степени Ig M, Ig A. При этом Fав – фрагмент молекулы иммуноглобулина остается свободным и может соединиться со специфическим антигеном. Взаимодействие белка А с иммуноглобулинами приводит к нарушению функций систем комплемента и фагоцитов в организме больного.

Патогенность для животных. К стафилококкам чувствительны лошади, крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, кролики, белые мыши, котята.

Патогенез. Стафилококки широко распространены, их главным резервуаром являются кожные покровы, слизистые оболочки человека и животных. Источником инфекции является больной, носитель. Наиболее опасны больные с открытыми гнойными очагами, кишечными расстройствами, пневмониями. Эпидемиологическую опасность представляют носители, особенно персонал лечебных учреждений, который может быть носителем госпитальных штаммов стафилококков. Носительство может быть временным и постоянным. Причинами длительного носительства является ослабление местного иммунитета (недостаток секреторных Ig A), нарушение функций слизистых оболочек, повышенные адгезивные свойства стафилококка и др.

Механизмы передачи: аспирационный, контактный, алиментарный. Пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, прямой контакт, пищевой.

Входными воротами являются кожа, слизистые оболочки полости рта, верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаза, органов мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта.

Стафилококки способны поражать практически любые ткани организма человека и вызывать различные заболевания.

В месте внедрения микроорганизм вызывает развитие местного воспалительного очага. При снижении резистентности организма под влиянием токсинов и инвазивных ферментов возбудитель и его токсины проникают в кровь. Наступает бактериемия и токсемия. Заболевание переходит в генерализованную форму, при которой поражаются различные органы. Стафилококки вызывают около 120 нозологических форм заболеваний, таких как фурункулез, гидрадениты, абсцессы, флегмоны, инфекции опорно-двигательного аппарата (остеомиелиты, артриты и др.), эндокардиты, псориаз, геморрагический васкулит, рожистое воспаление, неспецифический полиартрит. Часто вызывают септический процесс, в том числе, и у новорожденных. При сепсисе возбудитель поступает в кровь, разносится по организму и поражает ретикулоэндотелиальную систему, где размножается и выделяет токсины. Клиническая картина сепсиса практически не зависит от вида возбудителя. Сепсис может быть осложнен септикопиемией, при которой образуются множественные гнойные очаги в различных органах.

Особое место в патологии стафилококковых инфекций занимают заболевания, вызванные действием токсинов, такие как синдром токсического шока, синдром ошпаренной кожи, пищевые отравления.

Наиболее поражаемые органы. Практически все органы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с мокротой, мочой, испражнениями, гнойным отделяемым.

Механизмы саногенеза связаны с гуморальными и клеточными факторами иммунитета. Большое значение играют антитоксины, антимикробные антитела, фагоцитоз.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются гнойное отделяемое, кровь, спинно-мозговая жидкость, слизь из зева и носа, мокрота, испражнения, моча, рвотные массы, промывные воды желудка, зараженные пищевые продукты.

Бактериоскопический метод носит ориентировочный характер, так как в мазках стафилококки могут располагаться одиночно, парами, тетрадами и их трудно морфологически отличить от других грамположительных кокков. В окрашенных мазках из исследуемого материала выявляют грамположительные кокки.

Бактериологический метод является основным. Исследуемый материал засевают на кровяной, сахарный, желточно-солевой или молочно-солевой агар. При пищевых отравлениях материал засевают на желточно-солевой агар и сахарный бульон для обогащения. Посевы инкубируют при 37 ° С 18 – 24 ч. Выделенную культуру идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам (табл. 2). Для экспресс идентификации применяют латекс - агглютинацию с использованием наборов частиц латекса, нагруженных антителами. Для идентификации энтеротоксинов используют РП в геле со специфическими антисыворотками.

Для выявления источника заболевания стафилококковой инфекции применяют типирование бактериофагами. Для фаготипирования используют стандартный набор, состоящий из 23 бактериофагов, разделенных на 4 группы. Один штамм бактерий может лизироваться одним или несколькими фагами. Несмотря на то, что данный признак является относительно стабильным с помощью бактериофагов типировают 60 – 80 % выделенных штаммов.

Дифференциальные признаки основных видов стафилококков

| Признак | Вид | | | |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | <i>S. aureus</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>S. intermedius</i> | <i>S. saprophyticus</i> |
| Плазмокоагулаза | + | - | + | - |
| ДНК-аза | + (-) | - | + | - |
| Гемолиз | + | - | + | - |
| Ферментация маннита в аэробных условиях | + | -(+) | -(+) | - (+) |
| Ферментация маннита в анаэробных условиях | + | - | - | - (+) |
| Гиалуронидаза | + | ? | - | - |
| Фосфатаза | + | + | ? | - |
| Окисление трегалозы | + | - | ? | - |
| Лецитиназа | + | - | - | - |
| Лизоцимная активность | + | - | - | - |

Примечание: (+) – признак положительный, (-) – признак отрицательный, +(-) – признак непостоянный

Биологический метод. Для выявления энтеротоксинов фильтратом бульонной культуры заражают котят, у которых развиваются рвота и диарея. Дермонекротическую пробу проводят на кроликах.

Серологический метод. Для определения антител к видоспецифическим антигенам или к тейхоевым кислотам применяется РНГА, РИФ, ИФА.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В.

Профилактика и лечение. Для лечения используют в основном бета-лактамы антибиотики, к которым необходимо определять чувствительность, иммуноглобулин человека антистафилококковый, иммуноглобулин человека нормальный, а также иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного применения, содержащий анти- α -стафилолизин, стафилококковые бактериофаги. При хронических стафилококковых инфекциях применяют лечебные стафилококковые вакцины, стафилококковый анатоксин, аутовакцины.

Неспецифическая профилактика направлена на источник инфекции, механизмы и пути передачи. Необходимо своевременное выявление и лечение больных, а также санация носителей. Важное значение имеет выявление носителей среди медицинского персонала родильных, хирургических, реанимационных отделений и своевременное выявление стафилококковой инфекцией среди пациентов стационаров, их изоляция в специальные отделения или палату.

Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи, предусматривают соблюдение санитарно-гигиенического режима в лечебных учреждениях, выполнение правил асептики и антисептики, дезинфекции и стерилизации.

Для специфической профилактики используют стафилококковый анатоксин, бактериофаг стафилококковый жидкий. Профилактической иммунизации подвергаются лица предрасположенные к частым заболеваниям стафилококковой этиологии. Анатоксин также применяют для профилактики стафилококковых заболеваний у новорожденных и их матерей.

Возбудители стрептококковых инфекций

Впервые стрептококки обнаружены Т. Бильротом в 1874 г. при роже и раневых инфекциях и Л. Пастером в 1878 г. при послеродовом сепсисе. В чистой культуре выделены Ф. Фелейзенем в 1883 г.

Стрептококки – это обширная группа микроорганизмов, различающихся по морфологическим, физиологическим, биохимическим свойствам, способности вызывать патологические процессы с различными клиническими проявлениями. Кроме патогенных, в группу стрептококков, входят и непатогенные для человека, являющиеся представителями нормальной микрофлоры.

Род *Streptococcus* относится к семейству Streptococcaceae и включает около 50 видов, среди которых 4 патогенных, 5 условно-патогенных и около 20 видов, вызывающих оппортунистические инфекции.

Существует несколько классификаций стрептококков. По культуральным признакам: способности расти на средах при 15° С и при 45° С, на среде с 6,5 % NaCl или 40 % желчи, в молоке с 0,1 % метиленовым синим, стрептококки делят на 4 группы. Большинство стрептококков относится к первой группе, у них, как правило, эти признаки отрицательны.

По гемолитической активности различают:

- альфа-гемолитические – дают частичный гемолиз и зеленоватое окрашивание среды;
- бета-гемолитические – полностью гемолизирующие стрептококки;
- альфа₁-гемолитические – по сравнению с бета-гемолитическими образуют менее выраженную и мутноватую зону гемолиза;
- гамма – не гемолитические - не вызывают гемолиз.
- альфа и альфа₁ стрептококки называют *S. viridans* – зеленящие.

Наибольшее практическое значение получила серологическая классификация Ребекки Лэнсфильд, основанная на наличии группоспецифических полисахаридных антигенов клеточной стенки. В соответствии с этим, стрептококки разделены на 20 серологических групп, обозначаемых буквами от А до V. Патогенные для человека относятся к группам А, В, D, реже к С, F, G. Внутри групп, стрептококки разделены на серовары по специфическим белковым антигенам.

Выявление групповой принадлежности стрептококков применяется в диагностике заболеваний и определяется в реакции преципитации.

Стрептококки группы А

К этой группе относятся патогенные виды *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*.

Streptococcus pyogenes

Морфология. Имеет шаровидную форму. Диаметр клетки 0,6–1,0 мкм. В мазках располагается в виде цепочек различной длины. Спор не образует. Неподвижен. Имеет капсулу.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Оптимальная температура роста 37° С, рН 7,2–7,6. Растет на средах содержащих углеводы, сыворотку, 5% дефибринированной крови. На плотных питательных средах образует колонии трех типов:

1. мукоидные колонии – крупные блестящие вязкой консистенции, напоминающие каплю воды;
2. шероховатые крупные плоские R - типа. Такие колонии образуют штаммы, имеющие M – антиген;
3. гладкие колонии S-типа образуют неvirulentные культуры.

На жидких средах дает придонно-пристеночный рост в виде крошковатого осадка.

Ферментативные свойства. *S. pyogenes* ферментирует глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит с образованием кислоты без газа. Расщепляет салицин, трегалозу. Не разжижает желатин, не восстанавливает нитраты в нитриты. Молоко не свертывает. Протеолитической активностью не обладает.

Токсинообразование. Основными факторами патогенности являются:

1. белок М – главный фактор вирулентности. Представляет собой фибриллярные молекулы, образующиеся фимбриями на поверхности клеточной стенки. Характеризуется адгезивными свойствами. Ингибирует фагоцитоз, определяет антигенную типоспецифичность и проявляет свойства суперантигена;
2. капсула – второй по значимости фактор вирулентности, состоит из гиалуроновой кислоты, аналогичной входящей в состав соединительной ткани, поэтому фагоциты не распознают стрептококки как чужеродные антигены. Защищает стрептококки от фагоцитов и облегчает адгезию к эпителию;
3. стрептолизин О – проявляет свойства гемолизина. Разрушает эритроциты, обладает цитотоксическим, в том числе, лейкоцитоксическим, кардиотоксическим действием. Проявляет иммуногенные свойства;
4. стрептолизин S – обладает гемолитическим и цитотоксическим действием. Является слабым антигеном по сравнению со стрептолизином О;
5. эритрогенин – скарлатинозный токсин, проявляет свойства суперантигена. Его делят на три серотипа А, В, С. Характеризуется пирогенным, аллергическим, иммуносупрессивным действием. Оказывает митогенное действие на Т- клетки, разрушает тромбоциты. У больных скарлатиной вызывает появление сыпи;
6. стрептокиназа (фибринолизин) активирует пламиноген, что приводит к образованию пламина и гидролизу фибрина в результате чего повышаются инвазивные свойства стрептококка;
7. гиалуронидаза – фактор инвазии, облегчает перемещение бактерий по соединительной ткани;
8. протеазы – разрушают белки;
9. ДНК-азы – гидролизуют ДНК;
10. факторы помутнения – гидролизуют липопротеиды сыворотки крови;
11. С5_а-пептидаза – подавляет активность фагоцитов. Расщепляет и инактивирует С5_а компонент комплемента, являющийся хемоаттрактантом;
12. кардиопатический токсин – синтезируется некоторыми штаммами и вызывает поражения миокарда и диафрагмы, образование гигантоклеточных гранул в печени.

Антигенная структура. Стрептококки группы А имеют сложное антигенное строение. У них выделяют общий для всего рода и группоспецифические полисахаридные антигены, локализованные в клеточной стенке. Кроме того, имеются типоспецифические антигены, к которым относятся белки М, Т, R. По М антигену гемолитические стрептококки делятся почти на 100 серовариантов, определение которых имеет эпидемиологическое значение.

Патогенность для животных. К *S. pyogenes* восприимчивы рогатый скот, лошади, свиньи, собаки, птицы. Из лабораторных животных – кролики, белые мыши.

Патогенез. Источником является больной с любой формой заболевания, носитель.

Механизмы передачи – аспирационный, контактный, реже алиментарный. Пути передачи – воздушно-капельный, прямой контакт, контактно-бытовой, пищевой.

Входными воротами возбудителя являются миндалины, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, поврежденная кожа, у новорожденных – пупочная ранка.

Стрептококки широко распространены и обнаруживаются повсеместно. Колонизируют слизистые оболочки и кожные покровы. Заболевания, вызванные этими микроорганизмами, могут быть как экзогенного, так и эндогенного характера.

Развитие процесса в значительной степени зависит от состояния макроорганизма и преобладающей роли одного из трех компонентов: инфекционного, токсического и аллергического.

Инфекционный синдром связан с размножением стрептококков на месте внедрения и развитием катарального, гнойного или некротического воспаления. Далее бактерии

проникают в лимфатические узлы, вызывают лимфаденит и затем попадают в кровь, что приводит к генерализации процесса. Выделяемый эритрогенный токсин всасывается в кровь и вызывает интоксикацию организма.

Аллергическое состояние обусловлено сенсibiliзирующим действием протеиновых антигенов, что приводит к развитию хронических процессов. Наиболее часто возникают ангины, фарингиты, флегмоны, рожистое воспаление, пиодермии, артриты, синдром токсического шока, острая ревматическая лихорадка, острый гломерулонефрит, поражения сердечно-сосудистой системы, скарлатина.

Наиболее поражаемые органы. Практически все.

Выведение возбудителя в окружающую среду осуществляется с гнойным отделяемым, мокротой, мочой.

Механизмы саногенеза связаны с антитоксинами, типоспецифическими М-антителами и иммунным фагоцитозом.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является гнойное отделяемое, кровь, отделяемое слизистых, мокрота, моча, спинно-мозговая жидкость.

Микроскопический метод носит ориентировочный характер. В мазках окрашенных по Граму выявляют грамположительные кокки, располагающиеся цепочками.

Бактериологический метод. Материал от больного засевают на кровяной агар и сахарный бульон, посеы инкубируют в термостате. Идентификацию выделенных микроорганизмов начинают с изучения колоний в первичных посевах. Стрептококки, продуцирующие бета-гемотоксин, образуют зону гемолиза на кровяном агаре. Для стрептококков, выделяющих альфа-гемотоксин, характерно появление зон позеленения вокруг колоний за счет образования метгемоглобина. Изучение гемолитической активности способствует выявлению патогенных штаммов, но не является дифференциально-диагностическим признаком.

Из жидких сред, при выявлении придонно-пристеночного роста, делают пересев на кровяной агар. Изучению подлежат мелкие прозрачные колонии, окруженные зоной гемолиза.

При сепсисе производят посев крови в сахарный бульон. При появлении характерного для *S. ruogenes* роста и гемолиза производят пересев на кровяной агар.

Выросшие колонии идентифицируют по морфологическим, культуральным, ферментативным, антигенным свойствам. Для дифференциации стрептококков группы А от других бета-гемолитических стрептококков применяют тест чувствительности к бацитрацину, к которому изоляты стрептококков группы А чувствительны. Специфичным является тест гидролиза пирролидонил-бета нафтоламида (ПИР-тест). *S. ruogenes* – единственный стрептококк, дающий положительную ПИР-реакцию.

Биологический метод. Вирулентность микроорганизмов определяют внутрибрюшинным введением культуры стрептококков кроликам. Для выявления токсигенности кроликам вводят фильтрат бульонной культуры.

Серологический метод позволяет выявить не только заболевание, но и носителей. Для выявления *S. ruogenes* в нативном материале применяют РИФ.

В эпидемиологических целях серотипирование стрептококков группы А проводят в реакции преципитации для определения М-антигена или реакции коаггутинации для определения Т-серовара. Групповой полисахаридный антиген идентифицируют в реакциях латекс-агглютинации, коаггутинации, ИФА. Как вспомогательный метод для выявления ревматического процесса и его активности определяют антитела к стрептолизину О. В случае присутствия антистрептолизинов способность стрептолизина О растворять эритроциты нейтрализуется. При этом необходимо учитывать, что антитела к стрептолизину О не образуются при кожных инфекциях, вызванных стрептококками группы А.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В.

Профилактика и лечение. Специфическое лечение и профилактика не разработаны. Для лечения и профилактики применяют антибиотики. Лечение ревматизма проводят пенициллинами короткого действия. Профилактику - пенициллинами длительного действия.

Streptococcus pneumoniae

Впервые выявлен Л. Пастером в 1881 г. Роль в этиологии пневмонии была установлена А. Френкелем и А. Вейксельбаумом в 1886 г.

Морфология. Пневмококк имеет форму пламени свечи или ланцета: один конец заострен, другой плоский. Располагается парами, плоские концы обращены друг к другу, или короткими цепочками. Спор, жгутиков не имеет. В организме человека и животных, а также на питательных средах, содержащих сыворотку и кровь, образует капсулу.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашивается положительно. В молодых и старых культурах может быть грамотрицательным.

Культуральные свойства. Растет на средах, содержащих кровь, сыворотку. Образует мелкие полупрозрачные, круглые колонии S типа диаметром до 1 мм. На кровяном агаре дает зону альфа-гемолиза. На жидких средах растет в виде диффузного помутнения с выпадением небольшого осадка.

Ферментативные свойства. Каталазо- и оксидазоотрицателен. Расщепляет до кислоты без газа лактозу, глюкозу, мальтозу, сахарозу, галактозу, не ферментирует маннит, салицин и сорбит.

Антигенная структура. Пневмококк имеет O-соматический, капсульный полисахаридный антигены. По полисахаридному антигену делится на 83 сероварианта, 56 из которых разделены на 19 групп, 27 представлены самостоятельно.

Токсинообразование. Основными факторами патогенности являются:

1. капсула. Имеет полисахаридную природу и защищает микроорганизм от фагоцитов и действия опсонин. Бескапсульные пневмококки авирулентны.
2. субстанция С представлена тейхоевой кислотой клеточной стенки, содержит холин и реагирует с С-реактивным белком, в следствие чего, активизируется комплемент и высвобождаются медиаторы острой фазы воспаления.

Патогенность для животных. К пневмококку восприимчивы молодые телята, ягнята, поросята. Из лабораторных животных – белые мыши, морские свинки, кролики, обезьяны, кошки.

Патогенез. Источник заболевания – больной, носитель.

Механизм передачи – аспирационный, контактный. Пути передачи – воздушно-капельный и прямой контакт.

Входными воротами являются верхние дыхательные пути.

Пневмококки являются основным возбудителем острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Наиболее подвержены заболеваниям дети и лица пожилого возраста. В большинстве случаев инфекция развивается при нарушениях резистентности организма, а также на фоне сопутствующей патологии (сахарного диабета, серповидноклеточной анемии, миеломы, ВИЧ-инфекции и др.). Заболевание регистрируется чаще в холодное время года.

Во входных воротах пневмококк колонизирует слизистую оболочку. С помощью выделяемой нейраминидазы разжижает поверхностную слизь, достигает мембран эпителия и размножается. Затем проникает в нижние отделы дыхательных путей, где формируются воспалительные инфильтраты, приводящие к нарушению гомеостаза легочной ткани. Наиболее вирулентный пневмококк (серовар 3) вызывает образование полостей в паренхиме легких. Гематогенно распространяясь, *S. pneumoniae* может вызвать менингиты, эндокардиты, перитониты, септицемии и другие заболевания.

Классическая пневмококковая пневмония начинается остро с высокой температуры, кашля, боли в груди. У ослабленных лиц преклонного возраста заболевание может развиваться медленно с нарушением сознания и признаками легочно-сердечной недостаточности. Менингиты, вызванные пневмококками, характеризуются повышением температуры тела, ригидностью затылочных мышц, головной болью, тошнотой.

Наиболее поражаемые органы. Органы дыхания.

Выведение возбудителя в окружающую среду осуществляется с мокротой.

Механизмы саногенеза реализуются с помощью фагоцитоза, а также специфических антител – опсонин и комплемента, способствующих фагоцитозу.

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом является мокрота, слизь из носа, спинно – мозговая жидкость, гной, кровь, плевральный или перитонеальный пунктаты, органы трупа.

Микроскопический метод. Из исследуемого материала готовят два мазка, один окрашивают по Граму, второй по Бурри. Наличие грамположительных ланцетовидных диплококков, имеющих капсулу, указывает на наличие пневмококков.

Бактериологический метод является основным. Материал высевают на сыровоточный или кровяной агар. Выросшие колонии дифференцируют с зелеными стрептококками по морфологическим, ферментативным, антигенным свойствам. Для идентификации пневмококков используют тест чувствительности к оптохину, чувствительность к солям желчных кислот, в присутствии которых происходит лизис пневмококков (дезоксихололатовая проба), способность ферментировать инулин и агглютинироваться одной из диагностических сывороток. Для выявления капсулы используется реакция набухания капсулы (реакция Нейфельда), которая основана на увеличении капсулы пневмококков в присутствии иммунной сыворотки.

Для определения серотипа выделенной культуры применяют реакцию агглютинации на стекле с типовыми сыворотками, латекс-агглютинацию или коаггутинацию.

Биологический метод используют для выделения пневмококков и изучения их вирулентности. Материалом от больного внутрибрюшинно заражают белых мышей. Перитонеальную жидкость исследуют микроскопически, бактериологически, ставят реакцию Нейфельда. После гибели животного из органов делают мазки отпечатки и окрашивают по Граму и Гинсу, кровь исследуют бактериологическим методом.

Серологический метод. Для выявления специфических антител к капсульному полисахариду пневмококков в слюне (Ig A) и в крови (Ig G) используют НРИФ, ИФА.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В.

Профилактика и лечение. Специфическое лечение не разработано. Для лечения и профилактики применяют антибиотики. Для специфической профилактики пневмококковой инфекции применяют пневмококковую субъединичную вакцину, включающую капсульные полисахаридные антигены 23-х, наиболее часто встречающихся, серотипов, вызывающих до 90 % заболеваний. Вакцинация показана группам риска (тяжелые хронические заболевания, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфицирование, проживание в интернатах и домах престарелых). Вакцинацию проводят трехкратно с интервалом 3-6 лет.

Скарлатина

Скарлатина (от латинского *scarlatium* – ярко-красный цвет) острое инфекционное заболевание, возбудителями которого являются стрептококки группы А, имеющие М-антиген и синтезирующие эритрогенин.

Главным фактором патогенности стрептококков группы А при скарлатине являются эритрогенин, состоящий из двух компонентов: термолабильного белка и термостабильной субстанции, обладающей аллергенными свойствами, а также гноеродно-септические и аллергенные свойства микроорганизмов.

Источник заболевания – больной, носитель. Механизм передачи аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный.

Входные ворота – слизистая верхних дыхательных путей.

Инкубационный период составляет 3 – 7, иногда 11 дней.

В развитии заболевания выделяют три основных фактора:

1. скарлатинозный токсин, который обуславливает развитие токсикоза. Действие токсина характеризуется поражением периферических сосудов, появлением сыпи сначала на шее и верхней части грудной клетки (затем сыпь принимает генерализованную форму), повышением температуры, общей интоксикацией организма;
2. действие стрептококка проявляется развитием различных гнойно-септических процессов;
3. сенсибилизация организма проявляется в виде различных осложнений: сердечно-сосудистых заболеваний, полиартритов, нефрозонефритов и др.

В клинике заболевания различают первую стадию – токсикоз и вторую стадию – гнойно-воспалительные и аллергические осложнения.

После перенесенного заболевания формируется прочный и длительный иммунитет.

Выведение возбудителя в окружающую среду осуществляется с мокротой.

Механизмы саногенеза связаны с антитоксинами и клетками иммунной памяти.

Микробиологическая диагностика. В типичных случаях течения клиническая картина заболевания ясна и микробиологическая диагностика не проводится. В других случаях применяют бактериологический метод. Выделение стрептококка проводят из отделяемого зева.

Лечение осуществляют антибиотиками пенициллинового ряда, что позволяет снизить частоту и тяжесть осложнений.

Стрептококки группы В *Streptococcus agalactiae*

Стрептококки этой группы колонизируют носоглотку, желудочно-кишечный тракт, влагалище. Основным представителем является *S. agalactiae*, относящийся к бета-гемолитическим стрептококкам.

Морфология. Имеет округлую или овоидную форму. Диаметр клетки 0,6 - 1,2 мкм. Располагается в виде длинных цепочек, состоящих из парных кокков. Спор не образует, неподвижен, имеет капсулу.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на средах, содержащих кровь, где большинство штаммов дает зону гемолиза. Колонии крупнее, чем у *S. pyogenes*, но с менее выраженной зоной гемолиза. На жидких средах дает придонный рост с помутнением бульона.

Ферментативные свойства. Ферментирует глюкозу, мальтозу, трегалозу с образованием кислоты, не ферментирует ксилозу, арабинозу, инулин, маннит, сорбит. Глицерин ферментирует только в анаэробных условиях. Не гидролизует желатин, крахмал, эскулин. Вызывает гидролиз гиппурата и аргинина.

Токсинообразование. Основными факторами патогенности являются:

1. капсула полисахаридной природы, снижающая эффективность фагоцитарных реакций и препятствующая активизации комплемента;
2. нейраминидаза, модифицирующая мембрану клеток хозяина, что облегчает адгезию микроорганизма;
3. антиген S, обладающий протективным свойством;
4. гиалуронидаза, которую образуют большинство штаммов.

Антигенная структура. Содержит групповой антиген, состоящий из полимера рамнозы – глюкозамина, связанного с пептидогликаном. Кроме того, имеются

полисахаридный и протеиновый антигены, обеспечивающие типовую специфичность. По S антигену клеточной стенки различают 5 серотипов: 1а, 1в, 1с, 2, 3.

Патогенез. *S. agalactiae* – представитель нормальной микрофлоры организма человека. Обнаруживается у женщин в вагине, цервикальном канале, у мужчин – на слизистой уретры.

Источником заболевания является больной, носитель.

Основной механизм передачи вертикальный, при прохождении плода через родовые пути инфицированной стрептококком матери. Возможен также аспирационный и контактный механизм передачи. Пути передачи интранатальный, воздушно-капельный, прямой контакт.

Входными воротами являются органы мочеполовой системы, верхние дыхательные пути.

Заболевание регистрируется во всех возрастных группах на фоне снижения резистентности, но наиболее часто – у новорожденных. Возможно возникновение внутригоспитальных инфекций, передаваемых посредством не мытых рук матери или обслуживающего персонала родильных домов.

У рожениц стрептококки группы В вызывают эндометриты, поражения мочевыводящих путей. У новорожденных возникает бактериемия без конкретного очага первичного инфицирования, пневмонии. Серотипы 1а, 3 тропны к тканям ЦНС и вызывают менингиты у новорожденных.

У взрослых заболевания чаще возникают на фоне тяжелых сопутствующих болезней, таких как, злокачественные образования, диабет, иммунодефицитные состояния. Клиническими проявлениями в этих случаях являются: бактериемия, тонзиллит, эндокардит, остеомиелит, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей.

Наиболее поражаемые органы. Органы дыхания, мочеполовой системы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с мокротой, гнойным отделяемым,

Механизмы саногенеза реализуются с помощью антител и иммунного фагоцитоза.

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом является моча, кровь.

Бактериологический метод. Выделение чистой культуры производят на питательных средах и дифференцируют от других стрептококков по:

1. САМП – тесту: *S. agalactiae* синтезирует способный к диффузии белок, который при взаимодействии с *S. aureus* усиливает гемолиз эритроцитов на кровяном агаре;
2. гидролизу гиппурата. Тест основан на способности *S. agalactiae* вызывать гидролиз гиппурата;
3. чувствительность к бацитрацину. *S. agalactiae* к нему нечувствителен.

Остальные методы микробиологической диагностики не применяются.

Профилактика и лечение. Лечение осуществляется антибиотиками. Профилактика направлена на своевременное выявление и лечение больных и носителей. Решающую роль в профилактике инфекций у новорожденных играет своевременное выявление инфицированных матерей с целью санации.

Энтерококки

Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans

Энтерококки являются обитателями кишечника позвоночных животных и человека. Наиболее часто поражения у человека вызывают *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*.

Морфология. Энтерококки имеют овальную или ланцетовидную форму. Размер клеток 0,6 – 2,0 x 0,6 – 2,5 мкм. В мазках из культур, выращенных в жидких питательных средах, располагаются парами или короткими цепочками. Спор и капсул не образуют. Некоторые энтерококки ограниченно подвижны, так как имеют небольшие жгутики.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашиваются положительно.

Культуральные свойства. Растут на питательных средах содержащих кровь, сыворотку при температуре от 10° до 45° С. Образуют мелкие сероватые колонии с ровным краем и гладкой или шероховатой поверхностью диаметром 0,4 – 1,0 мм. На жидких средах дают диффузное помутнение с выпадением осадка. На кровяном агаре колонии кремовые или белые, некоторые штаммы образуют зону гемолиза. Растут на средах, содержащих 6,5% NaCl и 10 – 40 % желчном агаре. Селективными средами являются среды Диф 3, Диф 5, на которых энтерококки образуют черные колонии, что связано со способностью бактерий восстанавливать теллур.

Ферментативные свойства. Энтерококки расщепляют глюкозу и некоторые другие углеводы с образованием кислоты без газа. Каталазоотрицательны. Обесцвечивают лакмус и метиленовый синий в молоке. Редуцируют нитраты в нитриты. Некоторые виды энтерококков разжижают желатин.

Токсинообразование. Основными факторами патогенности являются:

1. липотейхоевая кислота, которая индуцирует образование фактора некроза опухоли и интерферона, что влияет на иммунный ответ;
2. цитолизин, действующий как гемолизин;
3. некоторые штаммы *E. faecalis* продуцируют экстрацеллюлярные ферменты, такие как желатиназа, гиалуронидаза, фибринолизин, протеиназа.

Антигенная структура. Энтерококки имеют групповой антиген, представленный липотейхоевой кислотой клеточной стенки.

Патогенез. Энтерококки широко распространены и обнаруживаются в кишечнике крупного рогатого скота, свиней, собак, лошадей, овец, коз, птиц, насекомых, входят в состав микрофлоры полости рта, кишечника и мочеполовой системы организма человека.

Источником заболевания являются больной, носитель.

Механизм передачи – контактный, аспирационный. Пути передачи – прямой контакт, воздушно-капельный.

Входными воротами являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, поврежденная кожа, органы мочеполовой системы.

Наиболее часто заболевание носит эндогенный характер, что обусловлено инвазивной способностью бактерий при высокой колонизации организма. Энтерококки вызывают нозокомиальные инфекции, частота которых увеличивается на фоне широкого применения антибиотиков. Этим определяется увеличение роли экзогенного инфицирования энтерококками в условиях стационаров.

Энтерококковые инфекции редко возникают у здоровых лиц. При снижении резистентности организма, при травмах кишечника энтерококки вызывают, эндокардиты, инфекции желчных и мочевыводящих путей, абсцессы в брюшной полости. Бактериемии развиваются как следствие поражения мочеполовой системы или внутрибрюшинных абсцессов. Гнойно-воспалительные процессы чаще протекают хронически. Развиваются смешанные инфекции в ассоциациях с условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Гемолитические энтерококки способны вызвать пищевые отравления.

Встречаются энтерококковые инфекции респираторного тракта и ЦНС.

Наиболее поражаемые органы. Органы дыхания, мочеполовой системы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с мочой, отделяемым ран, мокротой.

Механизмы саногенеза связаны с иммунным фагоцитозом и иммунным лизисом.

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом являются моча, кровь, отделяемое ран.

Бактериологический метод. Исследуемый материал засевают на селективные среды, или среды, содержащие кровь, сыворотку. Выросшую культуру идентифицируют по способности расти на желчно-щелочном агаре и в присутствии 6,5% NaCl, по

редукции метиленового синего в молоке. Проводят ПИР-тест (гидролиз L-пирролидонил – бета – нафтиламида), в котором энтерококки дают положительный результат.

Остальные методы микробиологической диагностики не применяются.

Лечение и профилактика. Лечение осуществляется антибиотиками. Учитывая высокую резистентность энтерококков к антибиотикам необходимо их назначать только после предварительного определения чувствительности выделяемых культур к ним.

Специфическое лечение и профилактика не разработаны.

Возбудитель менингококковой инфекции

Neisseria meningitidis

Менингококковая инфекция – заболевание, характеризующееся поражением слизистой оболочки носоглотки с последующим поражением оболочек головного мозга и септициемией. Менингококки относятся к отряду Gracilicutes, семейству Neisseriaceae, роду *Neisseria*, виду *Neisseria meningitidis*. Менингококк был выделен и подробно изучен в 1887 году И. Вейксельбаумом.

Морфология. Менингококки – грамтрицательные кокки диаметром 0,6-0,8 мкм, напоминают кофейное зерно и располагаются парами. Менингококки неподвижны, спор не образуют, образуют капсулу, кроме группы В.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашиваются отрицательно.

Культуральные свойства. Менингококк относится к аэробам оптимальная температура размножения 37 °С, рН среды 7,4-7,6, требует повышенной влажности и повышенного содержания углекислого газа. Растет на питательных средах, содержащих сыворотку или дефибринированную кровь. Элективная среда должна содержать ристомидин. На плотных питательных средах менингококки формируют бесцветные, опалесцирующие, плоские, круглые колонии 0,5-1,5 мм с ровным краем. В сывороточном бульоне *N.meningitidis* растет, образуя равномерную муть, через 3-4 дня на поверхности среды появляется нежная пленка.

Ферментативные свойства. *N.meningitidis* ферментирует глюкозу и мальтозу с образованием кислоты без газа, не разжижает желатин, не выделяет сероводород, не восстанавливает нитраты, обладает оксидазной активностью.

Токсинообразование. Экзотоксина не образуют, при гибели микробной клетки высвобождается эндотоксин, представляющий собой липополисахарид.

Антигенная структура возбудителя очень сложна и играет большое значение для дифференцировки менингококков. У менингококков определяют четыре вида антигенов:

а) капсульные полисахаридные антигены по которым выделяют серогруппы А, В, С, D, Y, X, Z, D, N, 29E, W135, H, J, K, L;

б) белковые антигены мембраны, представленные 5-ю классами (1-5);

в) белковый антиген, общий для всего вида менингококков;

г) липополисахаридные антигены – 8 серотипов.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные к менингококку не восприимчивы. Субдуральное введение бактерий может вызвать заболевание у обезьян и кроликов. Интроплевральное и внутрибрюшинное заражение морских свинок и мышей вызывает их гибель.

Патогенез. Источником возбудителей является больной человек или бактерионоситель. Основной фактор, поддерживающий циркуляцию менингококков среды населения – бактерионосительство. Механизм передачи возбудителя – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный. Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей, чаще всего носоглотки. В месте внедрения возбудителя развивается воспалительный процесс – менингококковый назофарингит. Из носоглотки возбудитель может десиминировать лимфогенным путем в кровь и вызвать менингококцемию (менингококковый сепсис), а так же с потоком крови заносится в различные органы и ткани: кожу, суставы, надпочечники, почки, легкие и др.

Менингококк способен преодолеть гематоэнцефалитический барьер, проникнуть в спинномозговую жидкость и вызвать воспаление мозговых оболочек спинного и головного мозга – эпидемический цереброспинальный менингит. В патогенезе генерализованных форм менингококковой инфекции большую роль играет эндотоксин. При воздействии его на эндотелий сосудов возникают микроциркуляторные нарушения (спазм капилляров, нарушение их проницаемости). При массовой гибели большого количества менингококков и одновременного высвобождения эндотоксинов наступает эндотоксический шок.

Механизм саногенеза. После перенесенного заболевания формируется стойкая невосприимчивость к повторным инфекциям. В сыворотке крови больных обнаруживаются антитела, которые обеспечивают защиту от последующего заболевания. Повторные заболевания возникают редко.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит отделяемое носоглотки, спинномозговая жидкость, кровь, пунктат из петехиальных высыпаний, в случае смерти – кусочки мозга, тканей печени, легкого, селезенки.

Бактериоскопический метод. Из спинномозговой жидкости готовят мазки и окрашивают метиленовой синью или по Граму в модификации Калины. В качестве экспресс метода диагностики рекомендуется приготовление мазка «толстой капли» из крови, взятой из вены или пальца. В мазке, имеющим голубой фон, хорошо видны окрашенные в желтый цвет лейкоциты и между ними множество мелких темно-синих, располагающихся кучками, парно или по одному кокков. Микроскопируют также содержимое петехий, мазки отпечатки с поверхности мягких мозговых оболочек.

Бактериологический метод. Спинномозговую жидкость, кровь, экссудат из петехий, слизь, трупный материал засевают на кровяной и сывороточный агары и ставят в термостат при 37 °С и создают условия повышенного содержания CO₂. Посев экссудата производят в чашки Петри с сывороточным агаром, содержащим антибиотики ристомидин и линкомицин для подавления кожной флоры. На кровяном агаре колонии менингококков нежные, сероватого цвета, с блестящей поверхностью и ровными краями, имеют масляную консистенцию, размером от 0,1 до 3 мм. Чистую культуру менингококка изучают по морфологическим, тинкториальным, ферментативным свойствам, проводят реакцию агглютинации с поливалентной сывороткой, ставят биохимические тесты на оксидазу, каталазу и уреазу.

Серологический метод. Для серологической идентификации менингококков или их антигенов используется реакция с агглютинирующими группоспецифическими сыворотками. Реакцию учитывают в течение первых трех минут. Для определения серогруппы менингококков применяют реакцию микропреципитации в агаре. Для постановки реакции используют неразведенные сыворотки.

Метод встречного иммуноэлектрофореза для определения группоспецифического полисахаридного менингококкового антигена в спинномозговой жидкости проводят у больных с гнойным менингитом.

При положительной реакции через 10 минут после включения тока между лунками появляется линия преципитации.

РНГА для выявления антител против менингококков проводят как дополнительный метод диагностики. Сыворотки исследуют в динамике заболевания. Кроме того, РНГА применяется для оценки иммунологической эффективности противоменингококковых вакцин и для ретроспективного выявления локализованных форм менингококковой инфекции в очагах заболевания.

Лечение и специфическая профилактика. Для лечения заболевания применяют сульфаниламидные препараты и антибиотики. Для создания искусственного активного иммунитета против менингококка разработаны вакцины из капсульных полисахаридов серогрупп А, С, Y, W135.

Возбудитель гонореи Neisseria gonorrhoeae

Гонорея – инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококком и характеризующееся воспалительным поражением преимущественно слизистых мочеполовых органов. Возбудитель гонореи был открыт в 1879 году А. Нейссером. Гонококки относятся к семейству Neisseriaceae, роду Neisseria, вид N.gonorrhoeae.

Морфология. Гонококки – диплококки, имеют форму кофейного зерна, вогнутыми сторонами обращены друг к другу, длина 1,25 – 1,6 мкм, диаметр 0,7-0,5 мкм. Гонококки не образуют спор, не имеют жгутиков, окружены микрокапсулой.

Тинкториальные свойства. Гонококки хорошо окрашиваются анилиновыми красителями (метиленовым синим, бриллиантовым зеленым), грамотрицательны, при длительном хранении на питательных средах становятся грамположительными.

Культуральные свойства. N.gonorrhoeae – факультативный анаэроб. Размножается на средах, содержащих нативный белок человека, сыворотку, кровь или асцитическую жидкость. Оптимальная температура 36-37 °С, рН 7,2-7,4. Колонии гонококка вырастают на асцит агаре через 24-48 часов, круглые, 1-3 мм в диаметре, с ровными краями, прозрачные, напоминают капли росы, с блестящей гладкой поверхностью. В жидких питательных средах гонококки растут диффузно и образуют поверхностную пленку, через 3-5 суток образуется хлопьевидный осадок.

Ферментативные свойства. Гонококки биохимически малоактивны. Из углеводов ферментируют до кислоты без газа только глюкозу. Протеолитической активностью не обладают. Образуют каталазу и оксидазу.

Токсинообразование. Экзотоксины у гонококков не обнаружены, при разрушении бактериальной клетки выделяется эндотоксин (липополисахарид).

Антигенная структура. Гонококки серологически не однородные микроорганизмы, содержат два антигенных комплекса полисахаридный, подразделяющий их на серовары и нуклеопротеиновый, общий с антигенами менингококка. По составу белков клеточной стенки выделяют 16 сероваров гонококков.

Патогенность для животных. Гонококк для животных непатогенен; внутрибрюшинное введение культуры белым мышам вызывает у них смертельную интоксикацию, но не воспроизводит типичную гонорейную инфекцию.

Патогенез. Источником инфекции является больной человек. Механизмы передачи возбудителя – контактный и вертикальный, пути передачи – половой и интранатальный. Чаще всего возбудитель передается половым путем, иногда через предметы обихода (губки, полотенца, пеленки), возможно заражение плода во время родов, когда плод проходит через родовые пути матери, у новорожденных развиваются стоматит, ринит, фарингит и конъюнктивит (гонобленорея).

Входными воротами инфекции у мужчин является слизистая оболочка уретры, у женщин – слизистая оболочка влагалища, уретры и шейки матки, реже микроб попадает на слизистую прямой кишки, конъюнктиву глаза. Дальнейшее распространение гонококков в организме осуществляется различными путями: лимфогенным, гематогенным, антиперистальтическим и интраканикулярным.

Первым этапом гонококковой инфекции является прикрепление бактерий с помощью фимбрий к эпителиальным клеткам. На втором этапе гонококки соединяются с микроворсинками цилиндрического эпителия. Проникновение в клетки осуществляется при участии инвазинов. Лимфогенным путем гонококки могут попасть из первичного очага в паховые лимфатические узлы, где возникает лимфаденит, а так же в другие органы и ткани. При интраканикулярном распространении у женщин гонококки из шейки матки проникают в ее полость, далее в фаллопиевы трубы и яичники. Из шейки матки гнойные выделения могут инфицировать уретру, железы преддверия влагалища и прямую кишку. У мужчин гонококки могут попасть в придаток яичка из-за перистальтики семявыводящего протока. Гематогенные поражения органов и тканей наблюдаются редко,

в связи с быстрой гибелью возбудителя в результате воздействия факторов резистентности организма. Возможны три формы гематогенной диссеминации: гонококкемия, гонококковая септицемия и септикопиемия. Гонококкемия – это транзиторная бактериемия. При гоносептикопиемии поражаются сердце, суставы, реже печень, кожа, нервная система. В очагах и крови гонококки находятся в большом количестве и при гибели их, выделяется эндотоксин, развивается общая интоксикация. Инкубационный период варьирует от 1 дня до 2-3-х недель, но чаще всего составляет 3-4 дня. Клинически различают две формы течения заболевания: острую и хроническую. Характерными симптомами острой гонорее являются гнойное воспаление уретры, желез нижнего отдела половых органов, шейки матки у женщин и мочеиспускательного канала у мужчин, сопровождающиеся болью и обильными гнойными выделениями. При хроническом течении гонорее наблюдается более вялое проявление всех симптомов. Наружу возбудитель выделяется с гнойным содержимым.

Механизм саногенеза. Перенесенная гонококковая инфекция не формирует иммунитета к повторному заболеванию. В организме переболевших вырабатываются антитела в высоких титрах, но они не защищают человека от последующих заболеваний.

Микробиологическая диагностика. Для микробиологической диагностики гонорее используют бактериоскопический, бактериологический и серологический методы.

При бактериоскопическом исследовании материалом служит отделяемое слизистой уретры и прямой кишки у мужчин, отделяемое уретры, шейки матки, прямой кишки – у женщин. Мазки окрашивают по Граму или метиленовым синим и микроскопируют. При обнаружении типичных по морфологии, внутриклеточно расположенных диплококков выдается положительный ответ.

Бактериологический метод. Выделения из уретры, мазки из влагалища или шейки матки сразу после забора засевают на асцит агар, и среды содержащие сыворотки. Посевы инкубируют при 37 °С в атмосфере CO₂. Через 24 ч из характерной колонии делают пересев на скошенный агар, гонококки растут серовато-белым, прозрачным, влажным, блестящим налетом.

При молекулярно-генетическом исследовании для обнаружения в патологическом материале или биотатах пораженных тканей нуклеотидных последовательностей ДНК гонококков используют полимеразную цепную реакцию с соответствующими праймерами.

Серологический метод. Проводят при хронической гонорее, когда у больных отсутствуют выделения и провести микроскопическое и бактериологическое исследование затруднено. При серологическом исследовании материалом служит сыворотка крови больного, в которой в РСК (реакция Борде-Жангу) определяются антитела к гонококку. Кроме того, используют методы прямой иммуофлюоресценции, иммуоферментного анализа. При молекулярно-генетическом исследовании для обнаружения в патологическом материале или биотатах пораженных тканей нуклеотидных последовательностей ДНК гонококков используют полимеразную цепную реакцию с соответствующими праймерами.

Биологический и аллергологический методы не проводятся.

Профилактика и лечение. Лечение гонорее проводят антибиотиками, к которым чувствительны возбудители. Вакцинопрофилактика не разработана. Существующая гонококковая вакцина применяется с лечебно-диагностической целью. Для предупреждения бленнорее новорожденным на конъюнктиву глаза закапывают раствор пенициллина или 1-2 капли 2 % раствора нитрата серебра.

Представители семейства Enterobacteriaceae

Возбудители эшерихиозов – диареегенные *Escherichia coli*

Escherichia coli впервые выделена из фекалий здорового ребёнка и долгое время считалась комменсалом. Затем были найдены её патогенные варианты. Возбудители эшерихиозов относятся к семейству Enterobacteriaceae, роду *Escherichia*.

Морфология. Кишечная палочка имеет слегка закругленные концы, прямая, полиморфная (от коккобациллярной формы до нитевидной). Размеры – в пределах 0,5-1,5x1,5-6 мкм. В мазках располагаются одиночно или парами. Многие штаммы имеют выраженную капсулу, другие – микрокапсулу. Спор не образует. Существуют как подвижные, так и неподвижные варианты эшерихий; подвижные снабжены жгутиками, расположенными перитрихально.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается отрицательно.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растёт на простых питательных средах при 37° С. На плотных средах образует слабо выпуклые бесцветные колонии мелкозернистой структуры, гладкие (S-форма) или шероховатые с неровными краями (R-форма). На жидких средах растёт диффузно, вызывая помутнение и образование осадка либо плёнки. На всех дифференциально-диагностических средах с лактозой образует колонии, окрашенные в цвет индикатора (на среде Эндо – фуксиново-красные, Левина – тёмно-синие, МакКонки – красные, Аселя-Либермана – тёмно-коричневые с красноватым оттенком). Существуют и неферментирующие лактозу штаммы патогенных эшерихий, колонии которых будут бесцветными на этих средах.

Ферментативные свойства. Ферментирует до кислоты и газа глюкозу, лактозу, маннит, некоторые штаммы – сахарозу, мальтозу, арабинозу, не образует H₂S; образует индол, свёртывает молоко и разжижает желатин, восстанавливает нитраты в нитриты. Не обладают оксидазной, уреазной и липазной активностью. Продуцируют каталазу. Желатину не гидролизуют, молоко свёртывают без пептонизации. Имеются также и метаболически инертные штаммы *Escherichia coli*.

Токсинообразование. Патогенные кишечные палочки обладают рядом факторов, способствующих развитию заболевания.

1. Фактор адгезии (прилипания *E. coli* к поверхности энтероцита, Ads F);
2. Фактор сцепления (*E. coli* с поверхностью энтероцита, Adr F);
3. Фактор колонизации (CF);
4. Фактор инвазии (IF), обеспечивающий проникновение энтероинвазивных кишечных палочек в эпителий кишечника;



Рис. 2 Механизм действия цитотонинов LT и ST.

Классификация диареогенных эшерихий по O-антигену

| № | Категория эшерихий | серогруппы по O-АГ |
|---|--|--|
| 1 | Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) класса I.
▶ Продуцируют LT, ST
▶ Не имеют фактора инвазии
▶ Не проникают в эпителий кишечника | Класс I: O20, O33, O55, O75, O91, O111ав, O112ав, O114, O119, O125ас, O126, O127, O128ав, O142 |
| 2 | Энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) класса II
▶ Продуцируют LT,ST
▶ Имеют фактор инвазии
▶ Проникают в эпителий кишечника | Класс II: O18, O44 |
| 3 | Энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) вырабатывают экзотоксины ST (термостабильный) и LT (термолабильный токсин)
▶ LT-активация образования аденилатциклазы энтероцитами → гидролиз АТФ → накопление ц-АМФ → цитотонический эффект (т.е. секреция жидкости в направлении: капилляр → энтероцит → просвет кишки)
▶ ST -активация образования гуанилатциклазы энтероцитами → гидролиз ГТФ → накопление ц-ГМФ → цитотонический эффект
▶ Сочетанное действие LT+ ST аналогично действию холерогена по механизму | O6, O8, O11, O25 O27, O34, O63, O78, O80, O85, O115ас, O128ас, O139, O148, O149, O153, O154, O159, O166 |
| 4 | Энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП).
▶ Обладают фактором инвазии (IF). Внедряются в эпителий слизистой толстого кишечника. Размножаются в них. Разрушают их
▶ Обладают LT и ST | O15а, O28ас, O29, O32, O112ас, O115ав, O124, O129, O135, O136, O143, O144, O151, O152, O164, O167 |
| 5 | Энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП).
▶ Обладают LT и ST
▶ Образуют SLT-I и SLT-II (shiga like toxin), которые вызывают гибель эндотелия капилляров и, вследствие этого, ишемию и локальный некроз слизистой толстого кишечника (shiga-подобные, STEC) | O1, O2, O4, O5, O22, O23, O26, O38, O39, O45, O48, O50, O73, O82, O86, O88, O100, O103, O104, O105, O111ас, O145, O146, O157, O163, O165 |
| 6 | Энтероадгезивные (энтероаггегативные, энтероадгерентные) кишечные палочки (ЭАКП) | 4 провизорных кандидата |

- Цитотонины LT (labile toxin) и ST (stable toxin) – экзотоксины, индуцирующие гиперпродукцию ц-АМФ и ц-ГМФ, вызывающие, в свою очередь, усиленную секрецию эпителием кишечника жидкости, содержащей ионы Na^+ , K^+ , Cl^- , бикарбонаты (рис. 2).
- Цитотоксины SLT-I (Shiga-like toxin, веротоксин 1, VT1, названный так из-за его способности вызывать гибель культур клеток HeLa и Vero in vitro) и SLT-II, (веротоксин 2, VT2), обладающий теми же свойствами, но отличающийся от VT1 по антигенам.
- Эндотоксины — липополисахариды (ЛПС), освобождающиеся при распаде E. coli, являются одним из главных факторов их патогенности. Они могут инициировать

синтез биологически активных соединений, определяющих патогенез эндотоксикоза.

8. Патогенные эшерихии выделяют также бактериоцины – колицины, вызывающие гибель родственных бактерий, что даёт им преимущество перед неколициногенными *E. coli*.

Факторы адгезии, сцепления, колонизации, колициногенности и инвазии контролируются плазмидными генами; LT, ST, SLT – генами умеренных фагов; ЛПС – хромосомными генами. Обмен плазмидами между патогенными и филогенетически родственными условнопатогенными кишечными палочками может приводить к возникновению новых патогенных вариантов *E. coli*.

Антигенная структура. Эшерихии имеют соматический О-антиген (липидополисахаридо-протеиновый, термостабильный), поверхностный соматический К-антиген (полисахаридный, термолабильный) и жгутиковый Н-антиген (термолабильные белки). К-антигены — группа антигенов, в нее входят термолабильные L-, В- и Vi-антигены и термостабильные А- и М антигены. Различают 173 варианта О-антигена, 96 вариантов К-антигена и 57 Н-вариантов, которые обозначаются порядковыми номерами. О-антиген является групповым (O1–O173 группы), а внутри группы эшерихии различаются по К- и Н-антигенам (серовары). Бактерии некоторых О-групп при тщательном анализе были выведены из рода *Escherichia*, групп стало меньше, но их порядковые номера не менялись. Некоторые из жгутиковых антигенов также были исключены из числа относящихся к роду *Escherichia* и их стало 54, но их прежние порядковые номера остались за ними. За названием кишечной палочки дается антигенная формула штамма с указанием антигена и его разновидности, выражаемой арабской цифрой, например, *E. coli* O55:K59:H6.

В зависимости от биологических свойств (токсинообразование, антигенные свойства) патогенные эшерихии (62 группы) классифицированы на 6 категорий (табл. 3): энтеропатогенные (ЭПКП-I и ЭПКП-II классов, ЕРЕС), энтеротоксигенные (ЭТКП, ЕТЕС), энтероинвазивные (ЭИКП, ЕИЕС), энтерогеморрагические (ЭГКП или их другое название – Шига токсин-продуцирующие, STEC) и энтероаггративные кишечные палочки (ЭАКП, ЕАggЕС). Не указанные в табл. 3 О-группы кишечных палочек относятся к условно-патогенным кишечным палочкам (УПКП), представителям нормальной микрофлоры толстого кишечника человека.

Патогенность для животных. Некоторые серогруппы кишечной палочки вызывают тяжелое заболевание с высокой степенью летальности у телят-сосунков. У лабораторных животных при парентеральном введении энтеропатогенных культур развивается токсикосептический процесс, приводящий животное к гибели.

Патогенез. Источник возбудителя в природе. Основным источником возбудителей являются человек, больной эшерихиозом, и бактерионосители.

Механизм и пути передачи возбудителя. Механизм передачи – фекально-оральный. Пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой.

Входные ворота инфекции для большинства патогенных эшерихий – слизистая тонкого кишечника, а для ЭИКП и ЭГКП - и слизистая толстого кишечника.

Динамика распространения возбудителя во внутренней среде макроорганизма – обычно локальная: входные ворота → межклеточная жидкость → лимфа → региональные → (мезентериальные) лимфатические узлы.

Механизм развития эшерихиоза зависит от категории возбудителя.

ЭПКП. Заражающая доза – 10^5 – 10^{10} микробных клеток. Они являются возбудителями эшерихиозов у детей: ЭПКП-I – до 2 лет, ЭПКП-II – от 2 до 6 лет. Часто встречаются штаммы O-55 и O111ав серогрупп.

ЭТКП (энтеротоксигенные кишечные палочки) вызывают холероподобные заболевания у детей и взрослых. Заражающая доза ЭТКП – 10^8 – 10^{10} микробных клеток. В просвет кишки секретируется большое количество бедной белком, но содержащей электролиты жидкости, которая не успевает реабсорбироваться в толстой кишке. Часто встречаются штаммы O-6 и O11 серогрупп.

ЭИКП. Заражающая доза – 5×10^5 микробных клеток. Они вызывают дизентериеподобные заболевания у детей и взрослых. Механизм патогенности ЭИКП обусловлен способностью внедряться в эпителий толстой кишки и продуцировать экзотоксины. Попадание ЭИКП в эпителиальные клетки и собственную пластинку слизистой оболочки приводит к воспалительной реакции и образованию эрозий кишечной стенки. Наибольшее значение имеют штаммы O124 и O151.

ЭГКП продуцируют цитотоксин SLT, вызывающий разрушение клеток эндотелия мелких кровеносных сосудов кишечной стенки. Образующиеся сгустки крови и выпадение фибрина приводят к нарушению кровоснабжения кишки, появлению крови в стуле. Происходит развитие ишемии кишечной стенки вплоть до некроза. Наиболее часто встречаются штаммы O1, O-26, O157.

ЭАКП обладают способностью вызывать заболевания у лиц со сниженной резистентностью. Колонизируют эпителий тонкой кишки. Вызываемые ими заболевания взрослых и детей протекают легко, но длительно.

Разрушение эшерихий в кишечнике при эшерихиозе, вызванном любым штаммом из числа патогенных приводит к высвобождению ЛПС, который при массивном всасывании в кровь обуславливает развитие синдрома общей интоксикации.

Продукты жизнедеятельности и гибели диареогенных кишечных палочек (эндотоксин, лецитиназа, каталаза и др.) повреждают слизистую тонкого кишечника. Это сопровождается снижением выработки пищеварительных пристеночных ферментов, нарушением пристеночного пищеварения и барьерной функции тонкой кишки. В просвете кишечника накапливаются продукты неполного гидролиза, что является хорошей питательной средой для различных микробов. Измененная реакция химуса приводит к развитию процессов гниения в кишечнике. Вследствие некроза эпителия накапливается гистамин, фенол, индол, серотонин, которые способствуют гемодинамическим нарушениям. Токсические продукты из кишечника всасываются в кровь, и тяжесть болезни зависит от степени общей интоксикации, а также от индивидуальных особенностей больного, его возраста. Патофизиологическое действие эндотоксина при эшерихиозах может проявляться лихорадкой, лейкопенией, гипотонией, ацидозом, диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией (ДВК), приводящей к внутрисосудистому тромбозу, развитию ишемического и геморрагического некроза во внутренних органах.

Накопление в энтероцитах ц-АМФ и ц-ГМФ вызывает гиперсекрецию воды и хлоридов в просвет тонкого кишечника и угнетает реабсорбцию натрия. Просвет кишки переполняется жидкостью, что ведет к резкому усилению перистальтики кишечника и диареи, продолжающейся 1–3 дня.

Наиболее поражаемые органы – слизистая и подслизистая кишечника, лимфосистема кишечника.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с испражнениями больного.

Механизмы саногенеза осуществляются за счёт появления антитоксических и антибактериальных антител (В-тип иммунного ответа).

При значительном снижении активности факторов резистентности (у недоношенных новорожденных, у пациентов, находящихся в стационарах с заболеваниями печени, лёгких, сахарным диабетом, поражениями сердечно-сосудистой системы, иммунодефицитами, а также у лиц пожилого возраста) заражение (в условиях стационара) патогенными штаммами кишечных палочек может приводить не только к локальному, но и к генерализованному распространению *E. coli* - попаданию их в кровь (бактериемия), безудержному размножению в ней (сепсис), возникновению органной патологии (менингит, абсцессы различной локализации).

Такая же динамика распространения *E. coli* может возникнуть и при парентеральном внесении их во входные ворота медицинским персоналом во время инвазивных лечебных

и диагностических процедур, плановых и экстренных хирургических вмешательств. В этих случаях возникновение бактериемии, сепсиса, менингита, абсцессов могут вызывать не только патогенные штаммы кишечных палочек, но и условно-патогенные *E. coli*. Эта патология в клинической практике относится к внутрибольничным инфекциям и регистрируется как «менингит», «сепсис», и др. (табл. 4).

Таблица 4

Серогруппы *E. coli*, часто выделяемые при инфекциях мочевыводящих путей, менингитах, бактериемии

| О-группы | Патогенные <i>E. coli</i> | Условно-патогенные <i>E. coli</i> |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Распространение | | |
| Инфекции мочевыводящих путей | 01, 06, 08, 011, 018, 025, 075 | 04, 07, 09, 062, |
| Бактериемии | 01, 06, 08, 011, 018, 025, 075 | 04, 07, 09, |
| Менингиты | 01, 06, 08, 018, | 07, 016, 083 |

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, остатки съеденной пищи.

Микроскопический метод. Для ускоренной идентификации патогенных типов кишечных палочек применяется метод иммунофлуоресценции с использованием группоспецифических меченых сывороток (против наиболее часто встречающихся серогрупп: O-1, O-26, O-55, O-111, O-114, O-124, O-151, O157).

Бактериологический метод. Исследуемый материал засевают на чашки со средой Эндо и Плоскирева. Через 24 часа инкубации при 37° С выбирают окрашенные колонии. Принадлежность к диареогенным кишечным палочкам устанавливают с помощью РА - на стекле со смесью сывороток против чаще всего встречающихся серогрупп (поливалентная ОКА-сыворотка). При отрицательном результате РА повторяется с поливалентными сыворотками против менее часто встречающихся серогрупп: с поливалентными ОКВ, ОКС, ОКД и ОКФ-сыворотками. Исследуют не менее 10-колоний с каждой чашки. При положительном результате РА оставшуюся часть колоний пересевают на скошенный агар и короткий пестрый ряд или на среду Рессела. Полученную культуру идентифицируют на основании морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств. Серогруппу патогенных эшерихий определяют в реакции агглютинации с моновалентными (монорецепторными) сыворотками, входившими в состав поливалентной, давшей положительную РА.

Помимо выделения чистой культуры патогенных эшерихий в бактериологическом этапе могут быть использованы методы определения их биологических компонентов. Так, для определения как LT, так и ST применяется реакция коаггутинации. LT выявляют также при культивировании энтеротоксигенных эшерихий на культуре клеток надпочечников YJ, чувствительных к этому токсину.

Для определения веротоксинов VT1 и VT2 используются реакция обращенной пассивной латексной агглютинации (РОПЛА метод) и метод иммуноферментного анализа (ИФА).

Методом ДНК-зондов можно обнаружить гены плазмид *E.coli*, контролирующих синтез их цитотоксинов

Биологический метод. Может быть использован для идентификации чистой культуры: а) энтеротоксигенных эшерихий, продуцирующих термостабильный токсин (ST) – на мышах-сосунках при внутрибрюшинном введении; б) энтерогемморагических эшерихий, продуцирующих VT1 и VT2 на взрослых мышах весом 16 – 18 г при внутрибрюшинном введении. При положительном результате мыши погибают через 10 - 12 часов. При вскрытии погибших мышей обнаруживаются патологические изменения в

тонком (энтеротоксигенные эшерихии) или толстом кишечнике при наличии энтерогемморагических эшерихий (отёк слизистой, эритемы, геморрагии); в) энтероинвазивных – по возникновению конъюнктивита у морских свинок при внесении культуры в их конъюнктивальный мешок.

Серологический метод. Заключается в выявлении антител к энтеропатогенным кишечным палочкам в РА или РНГА с аутокультурой. Реакция считается положительной при нарастании титра антител в 4 и более раз в динамике заболевания. Наличие О-антител позволяет отличить острый инфекционный процесс от бактерионосительства.

Аллергологический метод. Не применяется, так как тип иммунного ответа при эшерихиозах – В.

Профилактика заболевания.

А – мероприятия по отношению к источнику возбудителей в природе: ранняя диагностика эшерихиозов у больных стертыми формами, носителей и больных с типичной картиной заболевания. Антибиотики широкого спектра действия, применяют только по индивидуальным показаниям. При среднетяжелых формах назначают котримоксазол, офлоксацин, ципрофлоксацин; при тяжелом течении показано назначение цефотаксима в сочетании с гентамицином. При тяжелых и среднетяжелых формах заболевания в качестве патогенетической терапии применяют инфузионные средства - «Квартасоль», «Лактосоль», «Ацесоль», «Трисоль» и т.п.). При отсутствии признаков острого обезвоживания назначают средства оральной регидратации (оралит, регидрон и др.), количество которых должно в 1,5 раза превышать потери воды с испражнениями. После приема антибактериальных средств используют эубиотики для коррекции дисбактериоза (биоспорин, бактиспорин, колибактерин, бифидумбактерин и др.).

Б – мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи: соблюдение санитарно-гигиенических требований на объектах общественного питания и водоснабжения, предупреждение возможного контактно-бытового пути заражения в детских коллективах.

В – мероприятия по отношению к восприимчивому организму – специфическая профилактика эшерихиозов не разработана. Проведение экстренной профилактики антибактериальными средствами нецелесообразно.

Возбудители брюшного тифа и паратифов *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Salmonella paratyphi C*

Сальмонеллы относятся к семейству Enterobacteriaceae, роду *Salmonella*. Среди 2435 сальмонелл, зарегистрированных в Международном центре по сальмонеллам при Институте Пастера в Париже на начало 2006 г. более 700 являются патогенными для человека. 4 из них (тифопаратифозная группа) вызывают заболевания, имеющие собственные названия: *Salmonella typhi* (возбудитель брюшного тифа), *Salmonella paratyphi A* (возбудитель паратифа А), *Salmonella paratyphi B* (возбудитель паратифа В), *Salmonella paratyphi C* (возбудитель паратифа С). Остальные патогенные для человека сальмонеллы вызывают заболевания, имеющие общее название – «сальмонеллёз».

Классификация сальмонелл, основанная на строении ДНК (табл. 5), включает 2 вида – *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Вид *Salmonella enterica* включает 6 подвидов, в каждом из которых множество серотипов. Вид *Salmonella bongori* (*S. suipestifer*), раньше считался пятым (V) подвидом *Salmonella enterica*; для человека он непатогенен.

Соответственно этой классификации полное название *Salmonella typhi* – *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *typhi*, а полное название *Salmonella paratyphi* (А, В или С) – *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *paratyphi* (А, В или С). В то же время в практике микробиологов и инфекционистов используются и старые названия (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A* и т.п.). Вместо термина «серотип» иногда используют термин «серовар».

Классификация сальмонелл, основанная на строении ДНК

| Вид | Подвид | Число сероваров | Серо-группа | Наиболее распространенные серовары |
|---------------------|-------------------------|-----------------|---------------|---|
| Salmonella enterica | I (enterica) | 1435 | A | paratyphi A |
| | | | B | paratyphi B, typhimurium, derby, heidelberg |
| | | | C | paratyphi C, choleraesuis, infantis, virchowii |
| | | | D | typhi, enteritidis, dublin |
| | | | E | london, anatum |
| | II (salamae) | 485 | Другие группы | Не имеют собственных названий, обозначаются антигенной формулой по Кауфману-Уайту |
| | III a (arizonae) | 94 | | |
| | III b (diarizonae) | 321 | | |
| | IV (houtenae) | 69 | | |
| | VI (indica) | 11 | | |
| Salmonella bongori | (V- старое обозначение) | 20 | | |

Морфология. Бактерии тифопаратифозной группы (ТПГ) не отличаются между собой по морфологическим признакам. Это палочки с закругленными концами длиной 1,5–8 мкм, шириной 0,5–0,8 мкм, полиморфные, подвижные, благодаря наличию перитрихально расположенных жгутиков (от 8 до 20). Спор и капсул не образуют.

Тинкториальные свойства. Хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красителями, грамотрицательны.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы. Растут и размножаются на обычных питательных средах при 37° С и слабощелочном рН – 7,2–7,4.

На МПА дают гладкие круглые полупрозрачные выпуклые влажные (S–форма) или шероховатые тусклые сухие неправильной формы (R–форма) колонии. Колонии паратифа В более крупные мутноватые, способные к валообразованию через 18–20 часов пребывания в термостате. На дифференциально-диагностических средах с лактозой сальмонеллы ТПГ образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфит-агаре – черного цвета. Средой накопления для сальмонелл ТПГ является желчный бульон.

Ферментативные свойства. Сальмонеллы биохимически активны (табл.6).

Токсинообразование. Тифопаратифозные бактерии обладают рядом факторов, способствующих развитию заболевания:

1. Фактор адгезии (прилипания сальмонелл к поверхности энтероцита, Ads F);
2. Фактор сцепления (сальмонелл с поверхностью энтероцита, Adr F);
3. Фактор колонизации (CF);
4. Фактор инвазии (IF, интерналин), обеспечивающий проникновение сальмонелл в эпителий кишечника.
5. Способность сальмонелл продуцировать экзотоксины (цитотонины) LT (labile toxin) и ST(stable toxin), обеспечивающих образование ц-АМФ и ц-ГМФ, – оспаривается. Диареи у больных тифопаратифозными заболеваниями, как правило, нет.
6. Эндотоксины — липополисахариды (ЛПС), освобождающиеся при распаде сальмонелл, являются одним из главных факторов их патогенности. Они также могут

инициировать синтез биологически активных соединений, определяющих патогенез эндотоксикоза.

Таблица 6
Биохимические свойства видов (старое название) или серотипов (название, соответствующее современной классификации) сальмонелл ТПП

| Виды (серовары) | глюкоза | лактоза | маннит | сахароза | H ₂ S | индол |
|-----------------------|---------|---------|--------|----------|------------------|-------|
| <i>S.typhi</i> | К | - | К | - | + | - |
| <i>S. paratyphi A</i> | КГ | - | КГ | - | - | - |
| <i>S. paratyphi B</i> | КГ | - | КГ | - | + | - |
| <i>S. paratyphi C</i> | КГ | - | КГ | - | - | - |

Примечание: «К» – расщепление субстрата до кислоты; «КГ» – расщепление субстрата до кислоты и газа; «+» положительная реакция; «-» – отрицательная реакция.

Антигенная структура. Сальмонеллы имеют 3 основных антигенных комплекса: О-антиген, К- и Н- антигены.

О-антиген – соматический, термостабильный, связанный с телом микробной клетки.

К-антиген (поверхностный, «капсульный»), имеющийся только у *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi C*. Одним из компонентов К-антигена является Vi-антиген или антиген «вирулентности». Это полимер N-ацетилгалактозаминуроновой кислоты, расположен на поверхности микробной клетки, является специфическим рецептором для некоторых фагов, называемых Vi-фагами. В состав К-антигена входит также М-антиген (слизистый).

Н-антиген – термолабильный, связанный со жгутиками.

В процессе изучения антигенной структуры сальмонелл Kauffmann, White и их последователи создали серологическую классификацию, основанную на антигенном строении. У более чем 2400 сальмонелл (патогенных и непатогенных), выделенных от пациентов, больных животных, птиц, из объектов окружающей среды, обнаружены 67 различных вариантов О-антигенов (обозначаемых арабскими цифрами от 1 до 67), более 80 вариантов специфических Н-антигенов (называемых Н-антигенами I фазы, обозначаемых строчными латинскими буквами от а до z и арабскими цифрами – z₁-z₅₉) и 9 неспецифических Н-антигенов (называемых Н-антигенами II фазы, обозначаемых арабскими цифрами). По О-антигену различают 50 групп сальмонелл в зависимости от их антигенного состава (антигенной формулы): 33 из них обозначаются прописными буквами от А до Z (А, В, С_{1,2,3}, D_{1,2}, E_{1,2,3,4}, F, G_{1,2}, ... Z) и 17 групп, обозначаются цифрами от 51 до 67 (табл. 5). Таким образом, по О-антигенам были сформированы группы, в которые вошли все сальмонеллы, имеющие наряду с другими антигенами один и тот же (групповой) О-антиген (табл. 7). Внутри групп различают серовары.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные тифом не болеют. *S. paratyphi B* иногда могут вызвать заболевание домашних животных и птиц.

Патогенез. Источником возбудителей брюшного тифа и паратифа А является человек (больной или носитель), а возбудителей паратифа В кроме человека редко, но также могут быть больные животные и птицы. Число больных брюшным тифом и паратифами (ТПП) составляет около 1% всех случаев сальмонеллезных инфекций (ТПП + сальмонеллёзы). Заболеваемость паратифами составляет доли процента, в последователь-

Таблица 7

Сокращенная серологическая классификация сальмонелл по Кауфману и Уайту

| Группа | Серовар | О-антиген | | | | Н – антиген | |
|---------------------|------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------------|-------------------------|
| | | | | | | 1-я фаза | 2-я фаза |
| А группа | <i>S. paratyphi A</i> | 1 | 2 | | 12 | a | - |
| В группа | <i>S. paratyphi B</i> | 1 | 4 | 5 | 12 | b | 1,2 |
| | <i>S. typhimurium</i> | 1 | 4 | 5 | 12 | i | 1,2 |
| | <i>S. heidelberg</i> | 1 | 4 | 5 | 12 | r | 1,2 |
| С группа | <i>S. paratyphi C</i> | | 6 | 7 | Vi | c | 1,5 |
| | <i>S. choleraesuis</i> | | 6 | 7 | | c | 1,5 |
| D группа | <i>S. typhi</i> | 1 | 9 | 12 | Vi | d | - |
| | <i>S. enteritidis</i> | 1 | 9 | 12 | - | g, m | - |
| | <i>S. dublin</i> | 1 | 9 | 12 | - | g, p | - |
| Е группа | <i>S. london</i> | - | 3 | 10 | - | l, v | 1,6 |
| F группа | <i>S. aberdeen</i> | - | - | 11 | - | i | 1,2 |
| | <i>S. rubislaw</i> | - | - | 11 | - | r | e, n, x |
| Г группа | <i>S. worthington</i> | 1 | - | 13 | 23 | z | l,w |
| Н группа | <i>S. carrau</i> | | 6 | 14 | 24 | y | 1,7 |
| J группа | <i>S. hvitvingfoss</i> | - | - | 16 | - | b | e, n, x |
| Другие группы | <i>S. kuessel</i> | - | - | - | 28 | i | e, n, z ₁₅ , |
| | <i>S. urbana</i> | - | - | - | 30 | b | e, n, x |
| | <i>S. adelaide</i> | - | - | - | 35 | f, g | - |
| | <i>S. riogrande</i> | - | - | - | 40 | b | 1.5 |
| | <i>S. deversoir</i> | - | - | - | 45 | c | e, n, x |
| | <i>S. greenside</i> | - | - | - | 50 | z | e, n, x |
| | <i>S. tranoroa</i> | - | - | - | 55 | k | Z ₃₉ |
| | <i>S. arizonae</i> | - | - | - | 65 | Z ₁₀ | e,n,z ₁₁ |
| <i>S. crossness</i> | - | - | - | 67 | r | 1,2 | |

Примечание: жирным шрифтом выделен групповой антиген.

ности – паратиф В, паратиф А, паратиф С. У больных и выздоравливающих людей сальмонеллы через гепатобилиарную систему попадают в просвет кишечника, выводятся с испражнениями наружу, и при несоблюдении санитарных норм и правил контаминируют воду и пищевые продукты.

Механизм передачи возбудителей – фекально-оральный.

Пути передачи – водный (вода), пищевой (продукты питания), контактно-бытовой (предметы обихода, руки, мухи).

Входные ворота инфекции. Если сальмонеллы не погибают в кислом желудочном содержимом, они проникают в тонкий кишечник. Лигандами сальмонелл являются специфические для каждого серовара повторяющиеся блоки олигосахаров в боковых цепях липополисахарида (ЛПС). В частности, среди олигосахаров ЛПС сальмонелл ТПГ

имеются 3,6-дидезоксисахара: тивелоза у *S. typhi*, паратоза у *S. paratyphi A*, абеквоза у *S. paratyphi B*. Адгезия сальмонелл на поверхности энтероцитов происходит за счет расположенных на их поверхности рецепторов к моносахарам. Наиболее интенсивен этот процесс на территории дистального отдела подвздошной кишки. После адгезии и колонизации энтероцитов сальмонеллы за счет продуцируемого ими фактора инвазии (интерналин) проникают внутрь эпителиальных клеток слизистой. Процесс проникновения может осуществляться и эндоцитозом. Тогда сальмонеллы быстро покидают территорию эндосомы с помощью продуцируемого ими фактора F и выходят в цитозоль энтероцитов. В дальнейшем, не размножаясь в энтероцитах и не разрушая их, сальмонеллы переносятся сквозь эпителиальные клетки с последующим выходом в собственной пластинке слизистой (трансцеллюлярное проникновение, фаза инфицирования, инкубационный период).

Динамика распространения возбудителя. Из слизистой оболочки по лимфатическим капиллярам и сосудам бактерии поступают в лимфатический аппарат кишечника (солитарные фолликулы и групповые лимфатические фолликулы), затем в мезентериальные лимфатические узлы (фаза первичной регионарной инфекции, инкубационный период). Это сопровождается развитием лимфангоита, лимфаденита. Бактерии быстро поглощаются макрофагами лимфатических узлов и размножаются в них. От внутриклеточного переваривания фагоцитами *Salmonella typhi*, а также *Salmonella paratyphi C* защищены капсульным полисахаридом Vi. Он препятствует также лизису бактерий активированным по альтернативному пути комплементом и повышает их устойчивость к бактерицидному действию свободных радикалов.

Преодолев защитный барьер регионарного лимфатического аппарата, сальмонеллы попадают в кровь. С этого момента заканчивается инкубационный период, длящийся 14 дней, и болезнь проявляется клинически (начальный период, 1-я неделя болезни, фаза бактериемии и токсинемии).

Липополисахариды (ЛПС), освобождающиеся при распаде сальмонелл, вскоре распадаются на липид А и полисахаридную часть. Липид А обладает нейротоксическими и пирогенными свойствами. При проникновении в макрофаги, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тромбоциты он способствует выходу биологически активных веществ – гистамина, серотонина, простагландинов, лейкотриенов и др. Под действием полисахаридной части макрофаги секретируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), а также провоспалительные цитокины — ИЛ-1 (стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления – компоненты комплемента, С-реактивный белок, церулоплазмин, амилоид А, гаптоглобин и др.), ИЛ-6 (усиливает продукцию белков острой фазы воспаления, обладает пирогенными свойствами), TNF- α (активно участвует в процессах воспаления, продуцируемый в избытке вызывает сосудистый шок) и др.

Циркуляция эндотоксина и продуктов тканевого распада в крови вызывает состояние интоксикации организма (*status typhosus*), сопровождающееся развитием патофизиологических процессов (лихорадка, гипотония, нарушение кровоснабжения органов и ацидоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, шок и др.).

К концу 1 недели у части больных на груди и животе появляются розеолы — пятнышки (диаметром 1-5 мм) розового, красного или пурпурно-красного цвета, чаще округлой формы – результат локального расширения сосудов сосочкового слоя кожи. Такая экзантема, обозначается как розеолезная сыпь. Иногда появление розеол сопровождается образованием петехий - точечных кровоизлияний на фоне розеол (вторичные петехии).

Циркулирующие в крови сальмонеллы локализуются в паренхиматозных органах, наступает фаза паренхиматозной диссеминации (2–3-я неделя, разгар болезни). Одновременно происходит выделение возбудителя из организма больного через

желчевыводящие пути, почки. Сальмонеллы с желчью выделяются в просвет кишечника и частично выводятся с испражнениями, при этом оставшаяся часть бактерий внедряется в первично сенсibilизированные групповые и солитарные лимфатические фолликулы дистального отдела тонкой кишки. Развивающиеся в них некротические процессы являются следствием аллергической реакции, проявляющейся в виде гиперергического воспаления (выделительно-аллергическая фаза).

Наиболее поражаемые органы. Печень, селезенка, сосудистая система, ЦНС (тиф). При брюшном тифе и паратифах основные специфические патологоанатомические изменения локализуются в пейеровых бляшках и лимфатических фолликулах подвздошной кишки, особенно в ее нижней трети, реже такие же изменения могут развиваться и в других отделах тонкой, а иногда, толстой кишки. В странах, где брюшной тиф встречается постоянно, все чаще выделяются полирезистентные штаммы *S. typhi*, *S. paratyphi B*. Они вызывают более тяжелое течение заболевания с выраженной интоксикацией, гепатомегалией, ДВС-синдромом и более высокой смертностью.

Выведение возбудителя во внешнюю среду. Из желчного пузыря и пейеровых бляшек *Salmonella typhi* попадает в просвет кишечника и на второй неделе болезни появляется в испражнениях. Поражение почек может сопровождаться выделением бактерий с мочой, но это происходит не у всех больных. При брюшном тифе клиническое выздоровление и освобождение организма от патогенных бактерий не совпадают. В течение первых недель после выздоровления часть реконвалесцентов остается носителями. Из локализованных очагов брюшнотифозные бактерии могут попадать в кровь с последующей генерализацией процесса. Длительное бактериовыделение в настоящее время рассматривается как хроническая форма брюшнотифозной инфекции, при которой возбудитель сохраняется в клетках СМФ.

Механизмы саногенеза. В преиммунную фазу инфекционного процесса уничтожение сальмонелл наступает вследствие, прежде всего, лектинового и альтернативного пути активации комплемента. В иммунную фазу инфекционного процесса – за счёт иммунного лизиса с участием IgM и комплемента по классическому пути активации. К белкам наружной мембраны сальмонелл образуются IgG, обладающие как опсонизирующими свойствами, так и способностью активировать комплемент по классическому пути. Поскольку ЛПС сальмонелл ТПГ относится к тимус-независимым антигенам, он индуцирует образование только IgM. Вследствие этого у пациентов с дефицитом образования IgM, перенесших брюшной тиф или паратиф, развивается хроническое носительство (иммунологическая толерантность к возбудителю). Сальмонеллы способны к внутриклеточному паразитированию в макрофагах и образованию L-форм. При нормально функционирующей иммунной системе пациента после перенесенного заболевания формируется, как правило, пожизненный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь, желчь, моча, испражнения, отделяемое розеол, в отдельных случаях — пунктат костного мозга, спинномозговая жидкость, гной из септических очагов, некротизированные ткани.

Микроскопический метод. Применяется прямая и непрямая РИФ для обнаружения сальмонелл в исследуемом материале.

Бактериологический метод. Выделение тифозных и паратифозных бактерий проводят по одной и той же схеме, какой бы исходный материал не исследовался. Различия заключаются в первичном его посеве.

Исследование крови (1–2-я недели заболевания, выделение гемокультуры). Кровь в количестве 5–10 мл берут стерильно из локтевой вены больного и засевают в 50–100 мл питательной желчной среды Рапопорт. Из сред накопления материал засевают на скошенный агар или в среду Олькеницкого, а также в чашки со средой Эндо и Плоскирева. Через 18–24 часа изучают посевы, определяют чистоту культуры и идентифицируют ее на основании комплекса признаков: морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных.

Исследование испражнений (выделение копрокультуры, начиная со 2–3-й недели заболевания). Посев испражнений производят параллельно двумя способами – прямым и на среды обогащения.

Прямой метод – одну каплю приготовленного материала засевают на чашки со средами Плоскирева, Левина, висмут-сульфит агар.

Посев на среды обогащения – при посеве кусочек испражнений эмульгируют в 10 мл среды Мюллера, Кауфмана или, селенитового бульона. Из этих сред делают высев на чашки со средой Плоскирева, Левина, висмут-сульфит агар через 5–6 часов.

Исследование мочи (выделение уринокультуры с конца 2-й недели заболевания). В моче бактерии находятся практически в чистой культуре и в большом количестве. Посев мочи производят на среды, применяемые для выделения их из испражнений.

Исследование желчи (дуоденальное содержимое, в течение всего срока заболевания). Каждую порцию желчи сеют отдельно, материал в количестве 0,5 мл наносят на среды Плоскирева, Левина, висмут-сульфит-агар в чашки Петри и растирают шпателем.

Обнаружение микробов в крови всегда является показателем острого заболевания, признаком, абсолютно подтверждающим диагноз брюшного тифа. Наличие возбудителя в фекалиях может быть результатом заболевания или бактерионосительства.

Для выделения чистой культуры отмечают типичные или подозрительные колонии, пересевают их на комбинированные среды (среда Олькеницкого, Рессела, в случае их отсутствия – на короткий, пестрый ряд: в пробирки со скошенным агаром и средами Гисса с лактозой и глюкозой). Посевы инкубируют 24 часа при 37⁰ С. На среде Олькеницкого сальмонеллы брюшного тифа ферментируют глюкозу с образованием кислоты (пожелтение столбика ага), не расщепляют лактозу (окраска скошенной части не изменяется) и продуцируют сероводород (почернение среды на границе столбика агара и скошенной поверхности). Сальмонеллы паратифов ферментируют глюкозу с образованием кислоты и газа (пожелтение и разрыв столбика агара). Полученную чистую культуру идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим, антигенным свойствам и в реакции фаголизиса.

Со скошенного агара делают мазок, окрашивают по Граму, определяют подвижность культуры. Выделенную культуру сеют в ММТ (мультимикротест-система), которая содержит блок готовых диагностических сред для полного изучения биохимической активности микробов.

Определение антигенной структуры проводят при помощи монорецепторных сывороток: по антигенной формуле устанавливают принадлежность выделенной культуры к определенному серотипу. Анализ антигенной структуры начинают с выявления О-антигена с помощью монорецепторных О-сывороток 1, 2, 4, 6, 9 групп А, В, С, Д (по Кауфману). Если в одной из капель реакция агглютинации положительна, дальнейшее определение вида ведется с монорецепторными Н-сыворотками специфической фазы в пределах установленной группы. Если культура типична по биологической характеристике и обладает антигенным составом, соответствующим определенной серологической группе и серотипу, то можно считать идентификацию законченной.

Определение фаговара имеет большое значение при эпидемиологических обследованиях и помогает выявить источник инфекции. Брюшнотифозные палочки, содержащие Vi-антиген, лизируются Vi-бактериофагом. Vi-фаг 1-го варианта является общим для всех тифозных бактерий, обладающих Vi-антигеном. Vi-фаги 2-го варианта являются различными, и при их помощи можно определить фаговар брюшнотифозной палочки (78 фаготипов). Применяют набор Vi-фагов 2-го варианта – А, В, С, D, E, F и т. д. Для определения фаговара тифозные палочки должны быть в V-форме, т. е. содержать Vi-антиген и агглютинироваться Vi-сывороткой; они не должны агглютинироваться О-сывороткой. Для опыта применяют молодые 3–4-часовые бульонные культуры, которые засевают на чашки с агаром. Употребляют 1,3% прозрачный агар рН. 7,2–7,4. Чашки с

агаром хорошо подсушивают и на поверхность их наносят полоску шириной 5–6 мм из испытуемой культуры фага, после чего чашку снова ставят в термостат на 20—30 мин для подсушивания. Засеянные чашки помещают в термостат на 2–3 часа, а затем на ночь в холодильник при 2–6° С. На следующий день чашки помещают вновь на 5–6 часов в термостат, лишь после этого учитывают результаты опыта. Фаговар культуры определяют по фагу, который полностью лизирует культуру. Для определения фаговаров сальмонелл паратифа А и В используют набор из 15 фагов.

В настоящее время проходит испытания метод выявления белков наружной мембраны *Salmonella typhi* с помощью ИФА, а также обнаружение в исследуемом материале сайтов ДНК, контролирующих синтез Vi-антигена с помощью ПЦР.

Биологический метод не применяется так как заболевания, вызываемые сальмонеллами ТПГ, относятся к антропонозным.

Серологический метод. Используемая ранее РА Видаля для обнаружения О-антител в крови больного в настоящее время не находит широкого применения и вытеснена более чувствительной РНГА с эритроцитарными диагностикумами (О-, Н-, Vi). Определение титра антител к Vi-антигену проводится также с помощью латекс-агглютинации или реакции коаггутинации. Чувствительность этих методов превышает 95%; ложноотрицательные результаты очень редки.

Для дифференциации бактерионосителей от вакцинированных применяют определение класса антител (IgM, IgG).

Аллергологический метод не применяется поскольку тип формирующегося иммунного ответа относится к Th2.

Профилактика. Специфическая профилактика в очаге включает назначение бактериофага всем контактировавшим лицам. Используются также:

1. Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая. Препарат представляет собой инактивированные спиртом и лиофилизированные микробные клетки *S.typhi* штамм Ty2, 4446. Применяется для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет). Вводится подкожно, двукратно с интервалом 25 – 35 сут в дозе: 1-я – 0,5 мл, 2-я - 1,0 мл. Из-за высокой реактогенности и кратковременности создаваемого иммунитета во многих странах больше не применяется.

2. Вакцина брюшнотифозная спиртовая, обогащенная Vi-антигеном. Вакцина состоит из двух компонентов: сухой брюшнотифозной спиртовой вакцины (500 млн. убитых брюшнотифозных бактерий) и раствора Vi-антигена (400 мкг), которые соединяют непосредственно перед применением. Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у детей с 7 до 14 лет. Вакцина модулирует образование специфических антител к О - и Vi – антигенам возбудителя брюшного тифа. Однократное подкожное введение вакцины в дозе 0,5 мл обеспечивает защиту от заболевания в течение 2 лет.

3. Вакцина брюшнотифозная субъединичная Vi -полисахаридная жидкая (ВИИНВАК). Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у взрослых. Вакцина представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлечённого из супернатанта культуры *S. typhi*, Ty2 4442 очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Однократное подкожное введение вакцины в дозе 0,5 мл обеспечивает защиту от заболевания в течение 2 лет.

4. Вакцина брюшнотифозная живая оральная. Препарат представляет собой живую культуру вакцинного штамма Ty 21a *S. typhi*. Детям старше 6 лет и взрослым назначают 1 капсулу в сутки через день, всего 4 дозы.

5. Проходит испытания конъюгированная брюшнотифозная вакцина (полисахарид Vi, конъюгированный с белковым носителем). Она используется для иммунизации грудных детей.

**Сальмонеллы – возбудители сальмонеллезов (пищевых токсикоинфекций)
Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis, Salmonella choleraesuis,
Salmonella dublin и др.**

Подавляющее большинство сальмонелл – возбудителей сальмонеллёзов (из общего числа более 700) относится к подвиду enterica и является его серовариантами. Полное название наиболее часто встречающихся возбудителей сальмонеллёзов – Salmonella enterica подвид enterica серотип typhimurium, Salmonella enterica подвид enterica серовар enteritidis, Salmonella enterica подвид enterica серовар choleraesuis, Salmonella enterica подвид enterica серовар dublin, Salmonella enterica подвид enterica серовар heidelberg, Salmonella enterica подвид enterica серовар typhimurium.

Сальмонеллёз может возникнуть у людей любого возраста. Но среди детей младшего возраста он в 5 раз выше, чем среди взрослых и детей старшего возраста. Чаще других болеют пожилые люди.

Морфология – палочки с закругленными концами размером 0,7–1,5 x 2,0–3,0 мкм, за небольшим исключением подвижны, спор и капсул не образуют.

Тинкториальные свойства – хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, грамотрицательны.

Культуральные свойства. Возбудители активно растут и размножаются на обычных питательных средах при температуре от +6 до +46° С (оптимум роста +37°С), и рН 7,2–7,4. На простом агаре дают гладкие, круглые, полупрозрачные, выпуклые, влажные (S-форма) и шероховатые, тусклые, сухие, неправильной формы (R-форма) колонии.

При росте, на бульоне гладкие формы колоний вызывают равномерное помутнение среды, шероховатые формы дают осадок, надосадочная жидкость прозрачна.

Ферментативные свойства. Биохимически активны, ферментируют до кислоты и газа глюкозу, мальтозу и маннит, выделяют сероводород, не продуцируют индол, не разжижают желатин (табл. 8).

Таблица 8

Биохимические свойства некоторых видов (старое название) или серотипов (название, соответствующее современной классификации) сальмонелл – возбудителей сальмонеллёзов

| Виды (серовары) | глюкоза | лактоза | маннит | сахароза | H ₂ S | индол |
|-----------------|---------|---------|--------|----------|------------------|-------|
| S. typhimurium | КГ | - | КГ | - | + | - |
| S. enteritidis | КГ | - | КГ | К | + | - |
| S. choleraesuis | КГ | - | КГ | К | + | - |
| S. dublin | КГ | - | КГ | КГ | + | - |

Примечание: «К» – расщепление субстрата до кислоты; «КГ» – расщепление субстрата до кислоты и газа; «+» положительная реакция; «-» – отрицательная реакция.

Токсинообразование. Возбудители сальмонеллёзов обладают факторами, способствующими развитию заболевания:

1. Фактор адгезии (прилипания сальмонелл к поверхности энтероцита, Ads F);
2. Фактор сцепления (сальмонелл с поверхностью энтероцита, Adr F);
3. Фактор колонизации (CF);
4. Фактор инвазии (IF, интерналин), обеспечивающий проникновение сальмонелл в эпителий кишечника.

5. Возбудители сальмонеллёзов способны продуцировать экзотоксины (цитотонины) LT (labile toxin) и ST(stable toxin), обеспечивающие избыточное образование ц-АМФ и ц-ГМФ, что приводит к появлению у больных диареи.
6. Цитотоксин SLT, нарушающий белоксинтезирующие процессы в клетках слизистой оболочки кишечника.
7. Эндотоксины — липополисахариды (ЛПС), освобождающиеся при распаде сальмонелл, являются одним из главных факторов их патогенности.

Антигенная структура. Сальмонеллы, являющиеся возбудителями пищевых токсикоинфекций (сальмонеллёзов), имеют 2 основных антигенных комплекса: О- и Н-антигены. О-антиген - соматический, термостабильный, связанный с телом микробной клетки. Н-антиген – термолабильный, связанный со жгутиками. Антигенная структура (формула) наиболее часто вызывающих сальмонеллёз бактерий представлена в табл. 9.

Патогенность для животных. Сальмонеллы вызывают энтериты у крупного рогатого скота, поросят, мышей и крыс. Ими инфицированы морские птицы (чайки, бакланы) и водоплавающие (утки, гуси), передающие возбудителя трансвариально. Распространение сальмонеллёза зависит от условий, в которых выращивают, перевозят, забивают и продают птицу. Обсеменение молока и яиц может привести к крупным вспышкам заболевания. Сальмонеллы длительно сохраняются во внешней среде: в воде стоячих водоёмов до 5 мес., в мясе и колбасных изделиях от 2 до 4 мес., в замороженном мясе животных – около 6 мес., в замороженных тушках птиц – более года, в сливочном масле – до 4 мес., в сырах – до 1 года, в яичном порошке – от 3 до 9 мес., в пиве – до 2 мес., в почве – до 18 мес. В некоторых продуктах сальмонеллы способны не только сохраняться, но и размножаться, не изменяя внешнего вида и вкуса продуктов. Соление и копчение оказывают на них очень слабое воздействие.

Таблица 9

Антигенная структура (формула) некоторых видов (сероваров) сальмонелл – возбудителей сальмонеллёзов

| Группа | Серовар | О-антиген | | | | Н – антиген | |
|----------|------------------------|-----------|----------|----------|----|-------------|----------|
| | | | | | | 1-я фаза | 2-я фаза |
| В группа | <i>S. typhimurium</i> | 1 | 4 | 5 | 12 | i | 1,2 |
| | <i>S. heidelberg</i> | 1 | 4 | 5 | 12 | r | 1,2 |
| С группа | <i>S. choleraesuis</i> | - | 6 | 7 | - | c | 1,5 |
| D группа | <i>S. enteritidis</i> | 1 | 9 | - | 12 | g, m | - |
| | <i>S. dublin</i> | 1 | 9 | - | 12 | g, p | - |

Примечание: жирным шрифтом выделен групповой антиген.

Патогенез. Источником инфицирования людей являются животные, птицы, рыбы, реже больной человек или бактерионоситель.

Механизм передачи возбудителей алиментарный, реже – фекально-оральный.

Пути передачи – пищевой (продукты питания), редко контактно-бытовой (предметы обихода, руки).

Входные ворота инфекции. Сальмонеллы проникают в тонкий кишечник с пищей. Дальнейшие процессы их взаимодействия с эпителиальными клетками слизистой происходят также, как и при взаимодействии с сальмонеллами тифопаратифозной группы. Лигандами сальмонелл являются специфические для каждого серовара повторяющиеся блоки олигосахаров в боковых цепях липополисахарида (ЛПС). Адгезия сальмонелл на поверхности энтероцитов происходит за счет расположенных на их поверхности рецепторов к моносахарам. После адгезии и колонизации энтероцитов сальмонеллы за счет продуцируемого ими фактора инвазии (интерналин) проникают внутрь

эпителиальных клеток слизистой. Процесс проникновения может осуществляться также и эндоцитозом. В этом случае сальмонеллы быстро покидают территорию эндосомы с помощью продуцируемого ими фактора F и выходят в цитозоль энтероцитов. Затем, не размножаясь в энтероцитах и не разрушая их, сальмонеллы переносятся сквозь эпителиальные клетки с последующим выходом в собственной пластинке слизистой (фаза инфицирования, инкубационный период).

Динамика распространения возбудителя. Возможны два варианта дальнейшего распространения возбудителей: локальный и генерализованный.

Преодолев эпителиальный барьер, сальмонеллы проникают в толщу ткани тонкой кишки, где захватываются макрофагами. Внутри макрофагов они размножаются и частично погибают с освобождением эндотоксина, поражающего нервно-сосудистый аппарат кишечника и повышающего проницаемость клеточных мембран. Это способствует дальнейшему распространению сальмонелл по лимфатическим путям в мезентериальные лимфатические узлы. На данной стадии инфекционный процесс приобретает локализованную (гастритическую, гастроэнтеритическую, гастроэнтероколитическую) форму и может завершиться (локальный вариант).

При глубоком нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса, развивается длительная бактериемия, сальмонеллы попадают в различные внутренние органы, вызывая в них дистрофические изменения или формирование вторичных гнойных очагов (тифоподобная и септикопиемическая формы).

Термолабильный энтеротоксин сальмонелл индуцирует механизм активации аденилатциклазы энтероцитов, что приводит к нарастанию в них концентрации ц-АМФ. Это влечет за собой поступление в просвет кишечника большого количества жидкости, калия, натрия, хлоридов. У больных возникают рвота и понос. Нарастают симптомы обезвоживания организма. Дегидратация приводит к гипоксии тканей, с нарушением клеточного метаболизма, что в сочетании с электролитными изменениями способствует развитию ацидоза.

Наиболее поражаемые органы. В зависимости от динамики распространения сальмонелл патоморфологические процессы могут затронуть преимущественно ЖКТ или распространиться на другие внутренние органы – печень, селезенку (холецистит, холангит, абсцессы печени и селезенки).

Выведение возбудителя во внешнюю среду происходит с испражнениями с первого и до последнего дня заболевания. Возможно формирование носительства (до нескольких месяцев), без проявления клинических симптомов заболевания..

Механизмы саногенеза. Как и при тифопаратифозных заболеваниях в преимунную фазу уничтожение сальмонелл наступает вследствие активации комплемента по лектиновому и альтернативному путям. В иммунную фазу заболевания появляющиеся IgM за счёт иммунного лизиса препятствуют проникновению сальмонелл в ткани внутренних органов. У пациентов с дефицитом образования IgM в патологический процесс вовлекаются внутренние органы. IgG к белкам наружной мембраны сальмонелл образуются в невысоких титрах. Кратковременный иммунитет является типоспецифическим.

Сальмонеллы относятся к числу наиболее часто выделяемых возбудителей при вспышках пищевых отравлений в ЛПУ (33,3-66,7%). При этом могут быть реализованы разные механизмы передачи возбудителей:

а) алиментарный (пищевые продукты - мясо и мясные блюда, молоко и молочные продукты, яйца и яичные продукты, порошковое детское питание и др.), воспроизводящий обычные пищевые вспышки зооантропонозного типа в результате использования инфицированных пищевых продуктов, не подвергавшихся необходимой обработке.

б) фекально-оральный механизм (наличие носителей среди работников пищеблока, нарушения технологических процессов приготовления пищи, неправильное хранение и

обработка готовой и сырой продукции), воспроизводящий сальмонеллез антропонозного типа, обусловленный загрязнением сальмонеллами различных продуктов человеком;

в) аспирационный (воздушно-пылевой путь, при отсутствии должного санитарного режима в ЛПУ).

Внутрибольничная сальмонеллезная инфекция наиболее часто возникает в детских соматических стационарах (дети раннего возраста), в многопрофильных ЛПУ для взрослых (лица пожилого и старческого возраста) и протекает, как правило, на фоне тяжелых заболеваний (острые лейкозы, хронические заболевания печени, почек, легких, сердца) или присоединяется в послеоперационном периоде.

В пределах одного ЛПУ (или ряда ЛПУ в одном городе) могут циркулировать несколько штаммов сальмонелл, обладающих множественной лекарственной резистентностью (прежде всего полиантибиотикорезистентностью), высокой устойчивостью по отношению к действию ряда факторов (ультрафиолетовому облучению, высушиванию, действию дезинфицирующих препаратов и др.). Такие штаммы, обладающие селективными преимуществами, обозначают как внутрибольничные (госпитальные). Среди них часто встречаются *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. heidelberg*, *S. haifa*, *S. agama*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. panama*, *S. derby*.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования могут быть кровь больного, испражнения, рвотные массы, моча, промывные воды желудка, желчь и дуоденальное содержимое, гной или экссудат из воспалительных очагов, остатки пищи, смывы с посуды. В случае смерти для исследования берут кусочки паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки), кровь из сердца, желчь, мезентериальные лимфатические узлы, костный мозг, отрезки тонкой и толстой кишок с содержимым.

Микроскопический метод. При групповых заболеваниях сальмонеллезом используется метод флюоресцирующих антител (прямой и непрямой) без выделения чистой культуры возбудителя.

Бактериологический метод. Для выделения чистой культуры сальмонелл (гемокультура) производят посев крови в желчный бульон. Рвотные массы, испражнения, секционный материал, гной, спинномозговую жидкость, продукты, смывы сеют на чашки со средой Плоскирева или в среды накопления (желчный бульон, магниевая среда, селенитовая среда), из которой через 6–10 часов делают пересев на среду Плоскирева. Посевы инкубируют. На следующий день их изучают, отбирают бесцветные лактозо-грицательные колонии и пересевают на трехсахарную среду Олькеницкого или скошенный агар для накопления чистой культуры. На 3–4-й день исследования выделенные чистые культуры идентифицируют на средах «пестрого» ряда (Гисса, Рессела), проводят реакцию агглютинации (РА) с адсорбированными групповыми сыворотками (А, В, С, Д, Е). В случае положительного ответа с одной из групп сывороток, проводят РА с адсорбированными О-сыворотками, характерными для данной группы, а затем с монорецепторными Н-сыворотками (неспецифической и специфической фазами) для определения вида и серовара бактерий. На 4-й день учитывают изменение сред «пестрого» ряда.

Биологический метод. В первый день исследования производится пероральное заражение белых мышей. Через 1 – 2 суток мыши погибают от септицемии. При вскрытии обнаруживают резко увеличенную селезенку, иногда и печень, из крови и материала внутренних органов (печень, селезенка, лимфоузлы) можно выделить культуры сальмонелл.

Серологический метод. Применяют РНГА с эритроцитарными диагностикумами (О-, Н-) и с цистеиновой или унитиоловой пробой для определения титра IgM и IgG в сыворотках крови людей с хроническим течением заболевания.

Аллергологический эметод не применяется поскольку тип формирующегося иммунного ответа относится к Th2.

Профилактика. Для лечения больных сальмонеллёзами детей и взрослых, санации реконвалесцентов, носителей сальмонелл и с профилактической целью по эпидпоказаниям используется бактериофаг сальмонеллёзный групп А В С Д Е. Он представляет собой смесь фаголизатов сальмонелл паратифа А и В, тифимуриум, гейдельберг, холерасуис, ораниенбург, ньюпорт, дублин, анатум, ньюландс активную в отношении сальмонелл, имеющих наибольшее распространение и относящихся к группам А, В, С, Д, Е.

Специфическая профилактика не разработана из-за обилия серотипов сальмонелл. На основе мутантных штаммов *Salmonella typhimurium* (G30D и *aroA*) созданы вакцины для животных, которые предполагается апробировать и в отношении людей.

Возбудители шигеллезов (дизентерии)

Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei

Возбудителями шигеллезов являются – *S. dysenteriae* (16 сероваров), *S. flexneri* (8 сероваров, 14 подсероваров), *S. boydii* (18 сероваров), *S. sonnei* – 1; всего – 43 серовара. Они относятся к семейству Enterobacteriaceae, роду *Shigella*.

Морфология. Шигеллы имеют форму прямых палочек с закругленными концами длиной 2–3 мкм и шириной 0,5–0,7 мкм, лишены капсул и жгутиков, спор не образуют. Некоторые представители снабжены поверхностными образованиями – фимбриями или ресничками.

Тинкториальные свойства. Хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, грамотрицательны.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, растут на простых питательных средах при 37° С. На селективных средах или питательном агаре образуют два типа колоний: S-колонии – небольшие гладкие правильной формы; R- – крупные плоские колонии с неровными краями, напоминающие гроздь винограда. При росте в бульоне гладкие (S) формы образуют равномерное помутнение, шероховатые (R) вызывают образование осадка, надосадочная жидкость остается прозрачной, иногда на поверхности бульона образуется пленка.

Ферментативные свойства. Шигеллы обладают малой биохимической активностью: разлагают глюкозу без газообразования, не гидролизуют мочевины, не утилизируют малонат натрия, в среде с глюкозой и аргинином не образуют ацетил-метилкарбинол (отрицательная реакция Фогеса-Проскауэра), не обладают фенилаланиндезаминазой, лизиндекарбоксилазой, желатиназой, не ферментируют адонит и инозит каталазо-положительны, оксидазо-отрицательны. В отношении других признаков могут быть отклонения. Некоторые из биохимических свойств шигелл рекомендованы для дифференциации видов (табл. 10).

Токсинообразование. Шигеллы обладают рядом факторов, играющих важную роль в формировании заболевания:

1. фактор адгезии (AF), расположен на фимбриях;
2. фактор колонизации (CF), его роль выполняют белки наружной мембраны;
3. ферменты, разрушающие слизь, – нейраминидаза, гиалуронидаза, муциназа, способствующие адгезии и колонизации;
4. факторы инвазии (IF, интернарины);
5. репелленты фагоцитоза (поверхностный K-антиген и липополисахарид шигелл, фактор, обеспечивающий активный выход шигелл из фагосом);
6. энтеротоксины типа LT, стимулируют активность аденилатциклазы и развитие диареи;
7. токсин Шига, или нейротоксин (*S. dysenteriae* серовар 1), не реагирует с аденилатциклазной системой, оказывает прямое цитотоксическое действие;
8. шигаподобные цитотоксины SLT-I (Shiga-like toxin, веротоксин 1, VT1,) и SLT-II, (веротоксин 2, VT2);
9. липополисахарид шигелл, освобождающийся при их распаде, является сильным

Дифференциация видов шигелл по биохимическим свойствам

| Тест или субстрат | <i>S. dysenteriae</i> | <i>S. flexneri</i> | | <i>S. boydii</i> | <i>S. sonnei</i> |
|------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|------------------|------------------|
| | | серовары 1–5 | серовар 6 | | |
| Глюкоза (газ) | – | – | –, + | – | – |
| Лактоза | – | – | – | – | + |
| Маннит | – | + | +, – | + | + |
| Сахароза | – | – | – | – | + |
| Сероводород | – | – | – | – | – |
| Индол | –, + | –, + | – | –, + | – |
| Орнитин-декарбоксилаза | – | – | – | – | + |
| Аргинин-дегидролаза | X | – | X | X | – |

Примечание: «–» – отрицательная реакция в течение всего срока наблюдения у 90% штаммов или более; «+» – положительная через 18–24 часа у 90% штаммов и более; «–, +» замедленная (позже 24 часов) положительная реакция у 90% штаммов и более; «+, –» – чаще положительная, реже замедленная положительная реакция у 90% штаммов или более; X – различные биохимические реакции.

эндотоксином, индуцирует развитие интоксикационного синдрома.

Антигенная структура. Шигеллы обладают групповыми (их обозначают – арабскими цифрами с прописными латинскими буквами) и типовыми (обозначают римскими цифрами I–VI) термостабильными O- антигенами, а также термолабильными K-антигенами. K-антигены имеют все виды шигелл, кроме *S. flexneri* и *S. sonnei* (табл. 11).

Патогенность для животных. В естественных условиях животные дизентерией не болеют. Обезьяны в питомниках восприимчивы к шигеллам, которые выделяет обслуживающий персонал. При парентеральном заражении кроликов у них развивается интоксикация, заканчивающаяся летальным исходом. Морские свинки чувствительны к шигеллам при кератоконъюнктивальном заражении.

Патогенез. Источником возбудителей являются больные острой или хронической формой дизентерии, реконвалесценты и бактерионосители. Наибольшее распространение имеют шигеллы Флекснера и Зонне.

Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный.

Пути передачи – водный (преобладающий для шигелл Флекснера в целом по России и в Западной Сибири), пищевой (наиболее характерен для вида Зонне), контактно-бытовой (особенно для вида *S. dysenteriae*).

Входные ворота инфекции – эпителий слизистой вначале подвздошной кишки, а затем и толстого кишечника.

Динамика распространения возбудителя во внутренней среде макроорганизма. Шигеллы за счет интерналинов активно проникают в эпителиальные клетки слизистой оболочки подвздошной кишки и размножаются в них. Через 1–3 дня подвздошная кишка при благоприятном течении болезни освобождается от бактерий, и процесс локализуется в толстой кишке. Возникают дегенеративные изменения клеток, их частичное или полное разрушение, слущивание. Затем шигеллы инфицируют соседние клетки, попадают в подслизистую. Размножаясь, шигеллы продуцируют энтеро- и цитотоксины, при разрушении микробов освобождается эндотоксин. Липид А эндотоксина вызывает состояние общей интоксикации организма. Угнетение ферментативно-окислительных

процессов, нарушение водно-солевого, белкового и других видов обменов приводит к развитию ацидоза и накоплению в организме токсических продуктов. В результате могут развиваться тяжелые токсикозы.

Таблица 11

Классификация шигелл по антигенным свойствам

| Подгруппа | Вид | Серовар | Под-серовар | Типовой АГ | Групповой АГ | Антигенная формула |
|-----------|-----------------------|---------|-------------|------------|--------------|--------------------|
| A | <i>S. dysenteriae</i> | 1-16 | – | | | |
| B | <i>S. flexneri</i> | 1 | 1a | I | 2,4 | I,2,4 |
| | | | 1b | I | 2,4,6 | I,2,4,6 |
| | | 2 | 2a | II | 3,4 | II,3,4 |
| | | | 2b | II | 7,8 | II,7,8 |
| | | 3 | 3a | III | 6,7,8 | III,6,7,8 |
| | | | 3b | III | 3,4,6 | III,3,4,6 |
| | | | 3c | III | 6 | III,6 |
| | | 4 | 4a | IV | 3,4 | IV,3,4 |
| | | | 4b | IV | 3,4,6 | IV,3,4,6 |
| | | 5 | 5a, | V | 7,8 | V,7,8 |
| | | | 5b | V | 3,4 | V,3,4 |
| | | 6 | – | VI | 2,4 | VI,2,4 |
| | | X- | – | – | 7,8 | 7,8 |
| Y- | – | – | 3,4 | 3,4 | | |
| C | <i>S. boydii</i> | 1-18 | – | | | |
| D | <i>S. sonnei</i> | – | – | | | |

* Видовая принадлежность не установлена.

** Лишены типовых антигенов.

В дальнейшем нарастает воспалительная реакция с развитием дефектов слизистой оболочки. Патоморфологические изменения на территории толстого кишечника (дистальный отдел) проходят последовательно следующие стадии: а) острое катаральное воспаление (гиперемия, отек слизистой, геморрагии, эрозии); б) фибринозно-некротическое воспаление (некроз слизистой); в) образование небольших глубоких язв. Лишь незначительная часть шигелл попадает в брыжеечные лимфатические узлы, где они лизируются, а также разрушаются макрофагами. В кровоток шигеллы попадают достаточно редко (*S. dysenteriae* серовар I).

Наиболее поражаемые органы – слизистая, подслизистая и лимфоаппарат кишечника.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с испражнениями больного.

Механизмы саногенеза осуществляются за счёт появления антитоксических и антибактериальных антител (В-тип иммунного ответа). Поскольку ЛПС относится к тимуснезависимым антигенам, он индуцирует образование только IgM. Вследствие этого у пациентов с дефицитом образования IgM может формироваться затяжная и хроническая дизентерия. Белковые антигены наружной мембраны шигелл инициируют образование секреторных IgA. Иммуитет после перенесенной дизентерии кратковременный (6-12 месяцев), типоспецифический.

Микробиологическая диагностика основана на выделении и идентификации шигелл.

Материалом для исследования служат испражнения больных, реконвалесцентов, носителей; реже – рвотные массы и промывные воды желудка и кишечника, в летальных случаях используют кусочки органов. Эффективность выделения шигелл из исследуемого материала зависит от срока заболевания, правильности транспортировки материала, быстроты его посева на питательные среды. Материал берут в стерильную посуду, не имеющей следов дезинфектантов. При хранении материала в течение 24 часов выделить шигелл удается крайне редко.

Бактериоскопический метод не применяется, поскольку возбудители дизентерии не имеют каких-либо морфологических особенностей, по которым их можно было бы отличить от многих представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника, например, эшерихий, протей, бактериоидов и др.

Бактериологический метод. Материал засевают на среды Эндо, Левина, Плоскирева, на которых колонии шигелл бесцветные, а также на селективно-дифференциальную ксилозо-лизин-дезоксихолатную среду (XLD), включающую феноловый красный, на которой шигеллы образуют красные колонии (т.к. не ферментируют ксилозу). Полученную культуру испытывают в РА на предметном стекле с адсорбированными сыворотками, сначала – с поливалентными или смесью моносывороток, а затем – с каждой из входящих в их состав сывороток. В случае обнаружения палочки вида Флекснера или Бойда устанавливают серовар или подсеровар при помощи адсорбированных сывороток.

Подсеровар шигелл Флекснера определяют по антигенной формуле. Шигеллы Зонне идентифицируют по колициногенности. У шигелл Зонне установлено 17 колициногенных вариантов (колициноваров). С целью подтверждения принадлежности к шигеллам определяют способность культур лизироваться поливалентным дизентерийным фагом.

Из методов ускоренной диагностики шигеллеза используется тест-система ИФА на антигены шигелл Зонне.

Биологический метод. Одним из надежных тестов, устанавливающих принадлежность культуры к шигеллам, является кератоконъюнктивальная проба. Ее проводят на морских свинках, которым в конъюнктивальный мешок вводят петлю суточной агаровой культуры или каплю бульонной культуры. Свежевыделенные шигеллы вызывают выраженный кератит. Помутнение или изъязвление роговицы наступает на 2–5-е сутки после введения культуры в конъюнктивальный мешок. Метод применяется редко.

Серологический метод. Используется РНГА (выпускаются пять видов эритроцитарных диагностикумов – из *S. sonnei*, *S. flexneri*, *S. flexneri* 6, *S. dysenteriae* 1, *S. dysenteriae* 2), реакция агглютинации латекса (РАЛ), реакция коаггутинации (РКА). Положительные ответы могут быть получены уже с 5-го дня болезни. При использовании метода парных сывороток достоверным считается увеличение титра антител не менее чем в 8 раз.

РА при диагностике шигеллеза не применяется из-за малой специфичности и чувствительности.

Аллергологический метод. Не применяется, так как тип иммунного ответа при дизентерии смешанный с преобладанием В (Th2).

Профилактика.

А – мероприятия по отношению к источнику возбудителей: ранняя диагностика дизентерии у больных стертыми формами, носителей и больных с типичной картиной заболевания.

Б – мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи: соблюдение санитарно-гигиенических требований на объектах общественного питания и водоснабжения, предупреждение возможного контактно-бытового пути заражения.

В – мероприятия по отношению к восприимчивому организму – специфическая профилактика дизентерии разработана недостаточно. Тем не менее используется ряд препаратов:

1. Шигеллвак – вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая. Очищенный липополисахарид из культуры *S. sonnei*. Препарат предназначен для профилактики дизентерии Зонне у детей с 3-х летнего возраста и взрослых. Вакцину вводят однократно (0,5 мл, т. е. 50мг) подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча.

2. Бактериофаг дизентерийный поливалентный жидкий. Стерильный фильтрат фаголизатов возбудителей бактериальной дизентерии шигелл Флекснера I, II, III, IV и VI типов и шигелл Зоне. Препарат предназначен для профилактики и лечения бактериальной дизентерии у детей с 6 мес. и взрослых. Бактериофаг принимают orally до приёма пищи 3 раза в день в течение 5-7 сут. В период реконвалесценции одновременно с пероральным применением препарат рекомендуется 1 раз в день вводить ректально в виде клизмы, заменяя один приём через рот.

3. Бактериофаг дизентерийный поливалентный в таблетках с кислотоустойчивым покрытием и в свечах. Концентрированный стерильный фильтрат фаголизатов возбудителей бактериальной дизентерии шигелл Флекснера I, II, III, IV, V типов и шигелл Зонне в виде таблеток или свечей с покрытием из ацетилфталалцеллюлёзы). Препарат предназначен для профилактики и лечения бактериальной дизентерии у детей с 6 месячного возраста и взрослых. Для профилактики препарат применяют во время групповых заболеваний в организованных коллективах и в семьях по 1 – 2 таблетки в день в зависимости от возраста.

Патогенные клебсиеллы

Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis

Род *Klebsiella* относится к семейству Enterobacteriaceae и включает 4 вида – *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena* и *K. pneumoniae*. *K. pneumoniae* подразделяется на 3 подвида – *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*.

Клебсиеллы видов *oxytoca*, *planticola*, *terrigena* обнаруживают в почве, пресной и морской воде, в промышленных стоках, на фруктах, овощах, цветах, на зёрнах злаковых и на других объектах внешней среды. Они редко являются причиной инфекционной патологии даже у пациентов со сниженной активностью факторов резистентности.

Основное значение в патологии человека имеет вид *K. pneumoniae*, подвиды которого бывают патогенными для здорового человека и часто служат возбудителями внутрибольничных и оппортунистических инфекций.

Морфология. Выделенные от пациента клебсиеллы имеют вид прямых покрытых капсулой эллипсоидных палочек размером 5-8 x 1-5 мкм. При культивировании на питательных средах появляется бескапсульная форма клебсиелл — палочки с закругленными концами размером 2—3 x 0,5—1 мкм. Жгутики отсутствуют, спор не образуют.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательные.

Культуральные свойства. Все виды клебсиелл – факультативные анаэробы, хорошо растут на обычных питательных средах с рН. – 7,2 при температуре 35–37° С. На агаре образуют крупные, выпуклой формы мутные слизистые различные по структуре колонии, имеющие тенденцию к слиянию. При длительной инкубации клебсиелл в бульоне появляется интенсивное помутнение иногда со слизистой пленкой на поверхности.

Ферментативные свойства. *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* ферментируют глюкозу до образования кислоты и газа, лактозу до кислоты, не разжижают желатин, не продуцируют индол и сероводород, вызывают гидролиз мочевины. *K. rhinoscleromatis* не ферментируют глюкозу, не продуцирует индол, сероводород (табл. 12).

Токсинообразование. *K. pneumoniae* выделяет термостабильный экзотоксин, обладающий свойствами *ST E. coli*, и термолабильный токсин, проявляющий цитотоксический эффект. Остальные подвиды образуют эндотоксин. Клебсиеллы легко приобретают R-плазмиды, несущие гены ферментов, модифицирующих аминокликозиды, гены многих β-лактамаз и другие гены, кодирующие устойчивость бактерий к антибиотикам.

Таблица 12

Биохимические свойства подвидов *K. pneumoniae*

| Подвид клебсиелл | Ферментация | | | Образование | | | | | Утилизация цитрата |
|----------------------------|-------------|---------|---------|-------------|--------|---------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | глюкоза | лактоза | дульцит | уреаза | индола | Лизиндекарбоксилаза | Орнитиндекарбоксилаза | Аргининдегидролаза | |
| <i>K. pneumoniae</i> | КГ | К | К | + | - | + | - | - | + |
| <i>K. ozaenae</i> | КГ(++) | К(++) | К | - | - | ± | - | - | ± |
| <i>K. rhinoscleromatis</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Примечание: «+» – положительная реакция; «К» – расщепление до кислоты; «++» – замедленные реакции; «КГ» – расщепление до кислоты и газа; «±» – результаты варьируют; «-» отрицательная реакция.

Антигенная структура. У клебсиелл выделены два антигена: капсульный (К) и соматический (О). Бескапсульные формы не содержат К-антигена. По О-антигену выделяют 11 серогрупп, по К-антигену – 82 серологических варианта.

Патогенность для животных. Из лабораторных животных наиболее восприимчивы к клебсиеллам белые мыши, морские свинки.

Патогенез. Источником возбудителей является больной человек или носитель. Механизмы передачи – контактный, аспирационный. Пути передачи – прямой и непрямой контакт, воздушно-капельный.

Входными воротами инфекции являются слизистые верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, раневая поверхность.

В зависимости от уровня снижения активности факторов резистентности у пациентов распространение бактерий может быть локальным или (реже) генерализованным.

Подвид *Klebsiella pneumoniae* – частый возбудитель внебольничной крупозной пневмонии, которой подвержены пациенты старше 40 лет, страдающие алкоголизмом на фоне сахарного диабета или ХОБЛ. По клинической картине эта пневмония напоминает пневмококковую.

В то же время подвид *Klebsiella pneumoniae*, после стафилококков, стрептококков и псевдомонад, занимает четвертое место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. Подвид *Klebsiella pneumoniae* вызывает госпитальные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, холецистит, холангит, послеоперационную раневую инфекцию, а также диарею у новорождённых. Эти заболевания нередко осложняются бактериемией, сепсисом или септическим шоком.

Наиболее поражаемыми органами и системами являются дыхательная (пневмония, бронхит, бронхопневмония), мочевыделительная (цистит), ЦНС (поражения мозговых оболочек).

Два других подвида *K. pneumoniae* – *K. ozaenae* и *K. rhinoscleromatis* среди возбудителей внутрибольничных инфекций не встречаются. Они вызывают заболевания даже у лиц с резко сниженной активностью факторов резистентности достаточно редко.

Подвид *K. ozaenae* вызывает хронический атрофический ринит, при котором поражается слизистая оболочка носа и его придаточных пазух. В начале заболевания появляется вязкая серая слизь, затем грязно-серые корки и зловонный запах из носа. Постепенно развивается атрофия слизистой носа, подлежащего костного скелета, возникает anosmia (потеря обоняния).

Подвид *K. rhinoscleromatis* вызывает хроническое гранулематозное заболевание дыхательных путей. Заболевание развивается медленно. На протяжении 3-5 лет в слизистой носа, гортани, трахеи возникают специфические гранулемы с последующим склерозированием и развитием хрящевидных инфильтратов. В начале заболевания на слизистой появляются узелки, покрытые вязкой мокротой. Затем появляются инфильтраты, покрытые корками. Постепенно нарастает гипоксия и токсикоз.

Больные выделяют возбудителей наружу с секретом слизистых дыхательных путей.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является мокрота, слизь, моча, кровь, испражнения, слизь из носа, носоглотки.

Бактериоскопический метод. Для окраски мазков-препаратов используют метод Грама, для выявления капсульных форм – окраску по Бурри-Гинсу.

Бактериологический метод. Посев исследуемого материала осуществляют на плотную питательную среду К-2 в чашках Петри и инкубируют ее при 37°C 18-24 часа. Основные компоненты среды К-2 – раффиноза (сахароза), мочевины, бромтимоловый синий (бромкрезоловый пурпурный). Крупные, блестящие, слизистые колонии *K. ozaenae*, и *K. rhinoscleromatis* на этой среде окрашены в исходный цвет индикатора (голубые на бромтимоловом и фиолетовые на бромкрезоловом агаре), так как не обладают уреазной активностью. *K. pneumoniae* дают колонии желтого цвета (продуцируют уреазу).

Для идентификации клебсиелл и их дифференциации колонии пересевают на среды Рессела, Симмонса, среды с малонатом, мукатом, дульцитом и в полужидкие агары для определения орнитиндекарбоксилазной, лизиндекарбоксилазной и аргининдегидролазной активности (табл. 13).

Биологический метод. Внутрибрюшинное заражение белых мышей для выделения чистой культуры, использовавшееся ранее, в настоящее время не применяется.

Серологический метод. Для диагностики используют реакцию связывания комплемента и реакцию агглютинации. В реакции агглютинации диагностический титр 1:400.

Аллергологический метод не используется, так как тип иммунного ответа при этих заболеваниях преимущественно гуморальный – В (Th2).

Таблица 13

Дифференциальные признаки подвидов *K. pneumoniae*

| Тест или субстрат | <i>K. pneumoniae</i> (подвиды) | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------|
| | <i>pneumoniae</i> | <i>ozaenae</i> | <i>rhinoscleromatis</i> |
| Реакция с метиловым красным | ±(чаще –) | + | + |
| Реакция Фогеса-Проскауэра | + | – | – |
| Утилизация малоната | + | – | + |
| Рост на цитрате Симмонса | + | ± | – |
| Ферментация дульцита (до кислоты) | + | + | – |
| Ферментация муката (до кислоты) | + | ± (чаще -) | – |

Условные обозначения: «+» – положительная реакция; «–» – отрицательная реакция; «±» – результаты варьируют.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Для лечения при клебсиеллезной инфекции используется ряд препаратов:

1. Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов сухая для иммунотерапии. Она содержит смесь антигенов, извлеченных из микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*. Вакцина предназначена для иммунотерапии больных в возрасте от 3 до 65 лет с хроническими и обструктивными заболеваниями органов дыхания, инфекционно – аллергическими и смешанными формами бронхиальной астмы. Вакцина вызывает у привитых выработку антител к клебсиеллам пневмонии, стафилококку, протею, кишечной палочке, стимулирует факторы неспецифической резистентности;

2. Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный жидкий. Препарат предназначен для лечения различных форм гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных бактериями клебсиелл пневмонии. Его применяют орально, в виде высоких клизм, а также для введения в полости носа, среднего уха, брюшную, плевральную, мочевого пузыря, матки, влагалища, полость абсцесса и местно для обработки гнойно-осложненных ран.

3. Бактериофаг клебсиеллезный поливалентный очищенный жидкий. Препарат представляет собой стерильный очищенный фильтрат фаголизатов клебсиелл пневмонии, озоны и риносклеромы. Предназначен для лечения гнойно-воспалительных и кишечных инфекций, вызванных бактериями клебсиелл пневмонии, озоны, риносклеромы. Используется для приема орально (при кишечных инфекциях), для промывания, орошения и введения в полости ран, абсцессов, носа, пазух носа, среднего уха.

Возбудители протейной инфекции

Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus myxofaciens*, *Proteus penneri

Род *Proteus* относится к семейству *Enterobacteriaceae* и включает в себя 4 вида: *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. myxofaciens*, *P. penneri*. В качестве возбудителей пищевых токсикоинфекций, инфекций мочевыводящих путей, внутрибольничных инфекций у пациентов ожоговых центров и хирургических клиник наиболее часто встречаются виды *P. vulgaris* и *P. mirabilis*.

Морфология. Протеи ***Proteus*** палочки с закругленными концами размером 0,4-0,6 x 1,3-3,0 мкм, подвижны, имеют перитрихально расположенные жгутики (Н-форма). Существуют варианты, лишенные жгутиков (О-форма). Спор и капсул не образуют.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, нетребовательны к питательным средам, растут при температуре 10–43° С, рН. 7,2–7,4. Их рост вызывает появление гнилостного запаха. На плотных средах подвижные протеи при посеве в центр чашки Петри дают ползучий рост, образуя концентрически расходящиеся круги голубовато-серого цвета (феномен роения), а неподвижные растут в виде крупных изолированных колоний с ровными краями. В мясопептонном бульоне они образуют помутнение. Для культивирования Н-форм используется простой МПА, а для О-форм среда Плоскирева, на которой они дают желтовато-розовые колонии вследствие подщелачивания среды.

Ферментативные свойства. Протеи ферментируют глюкозу с образованием кислоты и газа. Оксидаза-отрицательны, каталаза-положительны. Осуществляют окислительное дезаминирование фенилаланина и триптофана. Гидролизуют мочевины. Разлагают тирозин. Виды рода *Proteus* имеют отличительные признаки, по которым их можно дифференцировать (табл. 14).

Токсинообразование. Возбудители протеозов обладают рядом факторов, способствующих развитию заболевания:

1. ЛПС клеточной стенки протея является важнейшим фактором патогенности, выполняющим роль эндотоксина;
2. Ферменты агрессии: лецитиназа, гиалуронидаза, уреазы, протеиназы.

3. Различные протеазы, способные вызывать деградацию IgA и различных подклассов IgG;
4. Гемолизины:
 - а) гемолизины первого типа, синтез которых контролируется опероном генофора;
 - б) Ca^{2+} -зависимые гемолизины (гемолизины второго типа), синтез которых контролируется плазмидами. Они вызывают образование каналов в липидном бислое мембран соматических клеток;
5. Гемагглютинины, вызывающие агглютинацию эритроцитов человека.

Таблица 14

Биохимические свойства представителей рода *Proteus*

| Ферментативные свойства | <i>P. vulgaris</i> | <i>P. mirabilis</i> | <i>P. mxyofaciens</i> | <i>P. penneri</i> |
|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| Глюкоза | + | + | + | + |
| Мальтоза | + | – | + | + |
| Сахароза | + | + | + | + |
| Ксилоза | ± | + | – | + |
| Образование индола | + | – | – | – |
| Образование сероводорода | + | + | + | ± (чаще –) |
| Уреаза | + | + | + | + |
| Орнитин-декарбоксилаза | – | + | – | – |
| Лизин-декарбоксилаза | – | – | – | – |
| Аргинин-дегидролаза | – | – | – | – |
| Фенилаланин-дезаминаза | + | + | + | + |
| Гидролиз тирозина | + | + | – | – |

Примечание: «+» – положительная ферментация, «–» – отсутствие ферментации, «±» – результаты варьируют.

Антигенная структура. У протеев имеется Н-, О- и К-антигены. Различают 49 сероваров термостабильного соматического О-антигена и 19 сероваров термолабильного жгутикового Н-антигена, обозначаемых арабскими цифрами. Определение антигенной структуры протеев используется для их серологической идентификации.

Патогенность для животных. В экспериментальных условиях чувствительны к заражению белые мыши, кролики, обезьяны.

Патогенез. Протеи являются условно-патогенными микроорганизмами. В небольших количествах они входят в состав нормальной микрофлоры толстого кишечника человека. Обнаруживаются в гниющих отбросах, почве, воде. У здоровых людей протеи вызывают заболевания редко. При снижении активности факторов резистентности организма они могут вызвать ряд хронических заболеваний мочевых путей мочеполовой системы (цистит, пиелит), хронический отит, мастоидит, язву роговицы при её повреждении и развитие панофтальмита, конъюнктивиты. Протеи могут выступать как возбудители дисбактериоза (эндогенная инфекция). Они часто обсеменяют ожоговые раны и операционные раны, а также пролежни (так называемые «госпитальные штаммы», устойчивые ко многим антибиотикам). Протей может являться самостоятельным возбудителем гнойных процессов и участвовать в ассоциации с другими микроорганизмами. (*E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella*).

Источником возбудителей является больной человек или носитель.

Механизмы передачи возбудителей контактный и фекально-оральный.

Пути передачи – прямой и непрямой контакт, контактно-бытовой, пищевой (продукты питания).

Входные ворота инфекции – слизистая кишечника, мочеполовой системы, а также кожа при нарушении её целостности.

Динамика распространения возбудителя. При употреблении пищевых продуктов, в которых произошло интенсивное размножение протей, заболевание протекает по типу пищевой токсикоинфекции. В тонком кишечнике происходит как размножение протей, так и его массовое разрушение. Освобождающиеся при этом эндотоксин и продуцируемые протеем ферменты агрессии всасываются в кровь, а их количество обуславливает степень тяжести заболевания. При этой форме патологии возбудитель, как правило, за пределы слизистой, подслизистой тонкого кишечника и региональных лимфатических узлов не распространяются.

При попадании возбудителя через поврежденную кожу или слизистые развитие воспалительного процесса может протекать локально. При нарушении барьерной функции лимфоузлов протей лимфогенным и гематогенным путем попадает в другие органы, где возникают вторичные очаги (флегмоны, абсцессы, плеврит, пневмония, остеомиелит, менингит) и, как следствие этого, могут возникнуть сепсис и септический шок.

Наиболее поражаемые органы. В зависимости от динамики распространения протей патоморфологические процессы могут затронуть преимущественно ЖКТ или распространиться на другие внутренние органы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду из организма человека происходит с фекалиями, мочой, гнойным отделяемым ран.

Механизмы саногенеза. Как и при других заболеваниях, вызываемых микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae, в преиммунную фазу уничтожение протей наступает вследствие активации комплемента по лектиновому и альтернативному путям. В иммунную фазу заболевания появляющиеся IgM за счёт иммунного лизиса препятствуют проникновению протей в ткани внутренних органов. У пациентов с дефицитом образования IgM в патологический процесс вовлекаются внутренние органы. С появлением образующихся в невысоких титрах IgG к поверхностным антигенам протей, фагоцитоз становится интенсивным, усиливается переваривающая активность фагоцитов. Кратковременный иммунитет является типоспецифическим.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, гнойное отделяемое, моча, кровь, ликвор.

Бактериоскопический метод не применяется, поскольку протей не имеет каких-либо морфологических особенностей, по которым его можно было бы отличить от многих представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника, например, эшерихий, бактериоидов и др.

Бактериологический метод. Материал засевают на среду Плоскирева (протей образуют желтовато-розовые колонии), на висмут-сульфитный агар (образуются серо-коричневые колонии), на агар Эндо (бесцветные колонии), на свежескошенный МПА по методу Шукевича (ползучий рост протей вверх от дна пробирки, феномен роения), на МПБ (помутнение питательной среды). Выделенную чистую культуру идентифицируют по биохимическим свойствам. Серовар определяют в реакции агглютинации живой и гретой исследуемой культуры с поливалентными и монорецепторными протейными O- и H-сыворотками.

Для дифференциации штаммов по H-АГ используют феномен Диенеса: выделенную культуру сеют на чашки с МПА. Рядом засевают типовые штаммы протеев (19 серотипов по жгутиковому H-антигену или наиболее часто встречающиеся). У штаммов с различными H-антигенами зоны роения не сливаются, а с одинаковыми H-антигенами – сливаются.

Для видовой дифференциации протеев производят посев на среду «ПП». Агаровая среда «ПП» двухслойная. Нижний слой в виде столбика содержит глюкозу, фосфат калия однозамещенного, фосфат калия двухзамещенного, мочевины и водный раствор нейтрального красного. Скошенный верхний слой содержит дрожжевой экстракт и триптофан.

Посев выделенной культуры производят штрихом по скошенной поверхности и уколом до дна пробирки. Между стенкой пробирки и пробкой помещают полоску реактивной бумаги на индол. По «столбику» учитывают наличие уреазной активности, газа. Образование индола – по индикаторной полоске. Далее в пробирку наливают реактив для определения триптофандезаминазы и сероводорода (хлорное железо (FeCl_3), HCl и дистиллированная вода). При положительной реакции появляется вишнево-красное или оранжево-красное окрашивание реактива и подлежащего слоя среды; при отрицательной – окрашивание реактива в желтый цвет и подлежащего слоя среды – в светло-бурый. Образование H_2S на среде «ПП» учитывается по появлению сначала черных точек в толще столбика, а через 2-3 часа после добавления реактива – сплошной черной полосы.

Биологический метод не используется.

Серологический метод. Используется реакция непрямой гемагглютинации. Нарастание титра антител в крови у больных в 4 раза достоверно подтверждает диагноз. Реже используется реакция агглютинации с аутоштаммами для определения нарастания титров О- и Н-антител.

Аллергологический метод. Не применяется, так как тип иммунного ответа при протеозах – В (Th_2).

Профилактика. С целью профилактики протейной инфекции используется вакцина протейная из антигенов *Proteus vulgaris*, бактериофаг протейный жидкий, плазма противопротейная человеческая. Для лечения при протейной пищевой токсикоинфекции используют интестифаг, протейный и коли-протейный бактериофаги (содержат фаги против *P. vulgaris*, *P. mirabilis*) орально или в клизме. Они же могут быть использованы в виде орошений и примочек при местных воспалительных процессах. Для экстренной профилактики и лечения применяют также «Иммуноглобулин, обогащенный IgM, человеческий для орального применения», содержащий иммуноглобулины классов М, G, А и «Комплексный иммуноглобулиновый препарат сухой для энтерального применения, КИП», также содержащий иммуноглобулины классов М, А и G, выделенные из сыворотки крови или плазмы доноров.

Патогенные иерсинии

Возбудитель чумы – *Yersinia pestis*

Чума – зоонозное природно-очаговое особо опасное карантинное острое инфекционное заболевание. Возбудитель выделен в 1894 г. независимо друг от друга А. Иерсеном и Ш. Китазато. По морфологическим и многим биохимическим признакам *Yersinia pestis* сходен с возбудителями псевдотуберкулеза и иерсиниоза. Относится к семейству Enterobacteriaceae, роду *Yersinia*.

Морфология. *Yersinia pestis* имеет форму короткой овоидной палочки с закругленными концами длиной от 1 до 3 мкм и шириной от 0,3 до 0,7 мкм, обладает полиморфизмом. Не имеет спор, жгутиков. В мазках из исследуемого материала, взятого от больных, леченных антибиотиками, обнаруживают атипичные измененные формы в виде шаров или утолщенных дрожжеподобных нитей. При температуре 30°C и выше *Yersinia pestis* синтезирует капсульный гликопротеид (антиген F1).

Тинкториальные свойства. Чумные бактерии грамотрицательны, легко окрашиваются всеми анилиновыми красителями, наиболее интенсивно по полюсам (биполярные овоиды).

Культуральные свойства. Является факультативным анаэробом. На обычных питательных средах растет в широком диапазоне pH (5,0–9,6). Оптимальные условия

культивирования – температура 28°C, рН 7,4. На агаре с добавлением цельной крови через 24–48 ч роста образуются фестончатые плоские колонии, края которых нежные бесцветные, напоминают кружева. Позже колонии становятся более крупными с выпуклым центром и плоскими фестончатыми краями. В бульоне образуется рыхлая пленка, от которой при продолжительном культивировании спускаются нити, напоминающие «сталактиты».

Ферментативные свойства. Возбудитель чумы ферментирует с образованием кислоты без газа многие сахара (глюкозу, мальтозу и др.), не утилизирует сахарозу, лактозу, рамнозу, раффинозу, сорбит, дульцит. Не образует индол и сероводород. Пробы на оксидазу и уреазу отрицательны, а на каталазу – положительны. По способности ферментировать глицерин штаммы возбудителя чумы подразделяются на глицеринпозитивные и глицериннегативные.

Токсинообразование. Возбудители чумы продуцируют ферменты агрессии — гиалуронидазу, фибринолизин, коагулазу, антифагин, «мышинный» токсин. Протеаза, выделяемая *Y. pestis*, обладает двумя свойствами – инактивировать С3b и С5a компоненты комплемента, а также лизировать фибриновые сгустки, что способствует тканевой инвазии возбудителей чумы. Они образуют термолабильные бактериоцины в двух формах – пестицин А и пестицин В, роль которых в патогенезе чумы непонятна. Определенное значение в развитии ДВС-синдрома при септической форме чумы играет липополисахарид бактерий.

Антигенная структура. *Yersinia pestis* содержит около 30 антигенов. Несколько из них являются основными.

1. Фракция F₁ (капсульный гликопротеид) представляет собой основной компонент поверхностной структуры клеток чумных бактерий, обладает способностью снижать фагоцитарную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов. Токсическими свойствами не обладает, но иммуногенные сохраняет.
2. Термолабильные антигены D-, T-, W-, V. V-антиген является белком, подавляет продукцию клетками макроорганизма интерферона-γ и ФНОα. W-антиген является липопротеидным комплексом. Они способствуют выживанию бактерий в цитоплазме макрофагов, что обеспечивает их внутриклеточное размножение.
3. У возбудителя чумы обнаружены антигены, общие с псевдотуберкулезными, кишечными, тифозными, дизентерийными бактериями и эритроцитами человека O-группы.

Патогенность для животных. К возбудителю чумы восприимчивы около 300 видов и подвидов диких грызунов (сурки, суслики, песчанки, полевки, пичухи и др.) и большинство животных.

Патогенез. В природных очагах чумы (Прикаспийская низменность, Северный Кавказ, Горный Алтай, Тува, Забайкалье) *Yersinia pestis* посредством блох передается от больных к здоровым диким грызунам, а от них к синантропным видам крыс – серой, или пасюка (*Rattus norvegicus*), черной (*Rattus rattus*) и александрийской, или египетской, черной крысы (*Rattus rattus alexandrinus*). После кровососания оставшиеся в преджелудке крысиной блохи (*Xenopsylla cheopis*) иерсинии интенсивно размножаются и образуют так называемый «чумной блок». При последующем кровососании блоха срыгивает «пробку» в рану, заражая грызуна или человека. Инфицирование человека происходит различными механизмами:

- трансмиссивным (связан с блохами грызунов);
- контактным (осуществляется при попадании возбудителей через поврежденную кожу);
- алиментарным (встречается при употреблении в пищу мяса больного животного);
- аспирационным (возникает только спорадически при заражении от больного лёгочной формой чумы членов семей, медицинского персонала).

Пути передачи – инокуляционный, прямой контакт, контактно-бытовой, пищевой, воздушно-капельный. Основные клинические формы чумы – кожная, бубонная, первичная лёгочная и первичная септическая.

Кожная форма. На месте входных ворот образуется пустула размером 1–2 см или пузырек с темно-красным содержимым, окруженный зоной гиперемии и отека. Развивается чумной карбункул, обычно сочетающийся с бубоном. Пустула вскрывается с образованием язвы, имеющей плотное дно. Она покрывается темным струпом, заживает медленно, и на её месте образуется рубец.

Бубонная чума. Первичный аффект в месте внедрения отсутствует. Чумная палочка с током лимфы заносится в ближайшие регионарные лимфатические узлы, где происходит их размножение. Развивается острый воспалительный процесс и образуется первичный бубон. Вскоре процесс переходит в подкожную клетчатку, в которой острое воспаление сопровождается образованием студенистого отека. Это способствует слиянию отдельных лимфатических узлов в конгломерат. В коже над бубоном развивается гиперемия, цианоз и кровоизлияния. Возбудитель чумы, фагоцитируется нейтрофилами и мононуклеарными клетками, однако фагоцитоз остается незавершенным. Пациенты с бубонной формой чумы малоконтагиозны, так как в материале из вскрывшихся бубонов бактерий мало или их совсем нет. Бубонная чума поддается лечению антибиотиками, но при отсутствии антибактериальной терапии у пациента возможно проникновение возбудителя в кровяное русло с образованием бактериемии и генерализации процесса. Возбудитель гематогенно разносится во внутренние органы, образуются множественные вторичные очаги. Размножение в них иерсиний приводит к развитию септической формы чумы, для которой характерны инфекционно-токсический шок и септико-пиемические очаги в различных внутренних органах (вторичная септическая форма чумы). Гематогенный занос чумных микробов в ткань легких приводит к развитию вторичной лёгочной чумы (у 5-10% от числа больных бубонной формой) с обильным серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое количество бактерий. Пациент с такой формой чумы становится источником с высокой контагиозностью для заражения других людей воздушно-капельным путем.

Первичная лёгочная чума. Заражение происходит от пациентов с вторичной лёгочной чумой. Заболевание развивается как дольковая пневмония. Бактерии попадают в просвет бронхов, в альвеолы и вызывают первичное воспаление легких. Альвеолы заполняются серозным или серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое количество иерсиний и их токсинов. Разрушая стенки альвеол, возбудитель проникает в просвет капилляров и других сосудов, развивается бактериемия. При лёгочной чуме некроз стенок сосудов происходит быстрее, чем при бубонной, поэтому вскоре наступает генерализация процесса.

Первичная септическая чума. Возникает при попадании возбудителя непосредственно в кровь. Изменения во входных воротах инфекции и в регионарных лимфатических узлах отсутствуют. В развитии этой формы чумы большую роль играет высокая вирулентность возбудителя, массивная доза заражения, низкая резистентность организма. Заболевание протекает по типу острого сепсиса. В результате бактериемии возникает диссеминация процесса с образованием множественных очагов в легких, печени, селезенке. Во вторичных септических очагах возбудитель размножается и снова поступает в кровь. Ранняя генерализация процесса сопровождается очень резкой интоксикацией, развитием множественных очаговых некрозов в печени, диффузного геморрагического некроза селезенки, ДВС-синдрома, что еще больше снижает резистентность организма и способствует быстрой гибели больных.

Саногенез обусловлен клеточными факторами иммунитета. Титры IgM и IgG нарастают медленно, а их титры низкие. Могут возникать повторные тяжело протекающие заболевания.

Микробиологическая диагностика. Материалом служит отделяемое язвы, мокрота, мазок из зева, кровь, спинномозговая жидкость, пунктат из пораженного лимфоузла, испражнения, моча, кусочки трупа.

Микроскопический метод. Из исследуемого материала готовят мазки, окрашивают метиленовым синим Леффлера или по Романовскому. Препарат можно обрабатывать меченой люминесцентной антисывороткой против *Y. pestis* (прямая РИФ).

Бактериологический метод. Исследуемый материал засевают на обычные питательные среды (МПБ и МПА) или на бульон из сердца и мозга, агар Мак-Конки. Для стимуляции роста чумных бактерий к МПА прибавляют 0,1% овечьей крови. Посевы инкубируют при 25–28° С. Через 10–12 часов на чашках могут быть обнаружены колонии в R-форме «кружевной платочек». Чистую культуру чумных бактерий идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам. Для идентификации используется также реакция фаголизиса, которую проводят в жидких средах путем добавления к 3-часовой культуре чумного фага.

Для сероидентификации используют диагностические сыворотки против соматического и капсульного антигенов в РА или РНГА.

Биологический метод. *Yersinia pestis* патогенна для лабораторных грызунов из которых чаще используют морских свинок. Материал вводят внутрибрюшинно или подкожно. Для сокращения сроков исследования одно из зараженных животных забивают через 2–3 суток. В мазках из экссудата и крови, в отпечатках из внутренних органов находят большое количество грамотрицательных биполярно окрашенных палочек.

Серологический метод. Проводится с целью ретроспективной диагностики. Применяются РНГА, РПГА методом парных сывороток или определение классов антител (IgM и IgG).

Аллергологический метод. В ранние сроки заболевания используют аллерген - пестин ПП. Он представляет собой полипептидно-полисахаридный комплекс, извлеченный из чумных микробов вакцинного штамма. В положительных случаях через сутки образуется гиперемия, отечность и инфильтрат на месте внутрикожного введения аллергена.

Профилактика. Мероприятия, направленные против заноса и распространения чумы из-за рубежа, предусмотрены Международными медико-санитарными правилами. Они предусматривают изоляцию лиц, подозрительных на заражение чумой, а также осмотр грузов, багажа и транспортных средств, следующих через портовые города, их дератизацию, дезинсекцию и дезинфекцию. Для специфической профилактики применяется два вида вакцин:

1. Живая вакцина EV из авирулентного чумного микроба. Препарат применяют накожно, внутрикожно, подкожно или ингаляционным способом.
2. Живая чумная вакцина EV в таблетках для орального применения. Продолжительность иммунитета, который они создают – 1 год;

Возбудитель псевдотуберкулеза – *Yersinia pseudotuberculosis*

Термин «псевдотуберкулез» ввел К. Эберт, который в 1895 г., при исследовании печени, селезенки, легких погибших при экспериментальном заражении этим видом иерсиний морских свинок обнаружил клеточные скопления, похожие на туберкулезные гранулемы. Возбудитель относится к семейству Enterobacteriaceae, роду *Yersinia*.

Морфология. Полиморфные палочки с закругленными концами, размером от 0,8–2,0 мкм, толщина 0,4–0,6 мкм. Спор не образуют. Имеют 3–5 жгутиков, образуют капсулы.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательные.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы. Не требовательны к питательным субстратам. *Y. pseudotuberculosis* растут как на обычных, так и на обедненных средах, лишенных азотосодержащих веществ и органических соединений углерода. На агаре образуют крупные неправильной формы колонии с неровными краями,

а в бульоне – помутнение и осадок. На плотной дифференциально-диагностической среде Серова растут в виде матовых колоний с неровными краями и выпуклым центром, размером от 0,2 до 2,0 мм. Оптимальная температура роста, при которой они подвижны, – 25–28°C, при температуре выше 28°C (до 37°C) диссоциируют в шероховатую форму и становятся неподвижными. Могут размножаться при температуре +2 – +4° С. Устойчивы к повторному замораживанию и оттаиванию.

Ферментативные свойства. Ферментируют с образованием кислоты: глюкозу, галактозу, L-арабинозу, ксилозу, рамнозу, мальтозу, маннит, салицин; редуцируют нитраты, метиленовый синий. Дают положительные реакции на каталазу и уреазу. Реакция Фогеса-Проскауэра – отрицательна. *Y. pseudotuberculosis* не ферментируют лактозу, сахарозу, раффинозу, дульцит, сорбит, инулин.

Токсинообразование. Возбудитель псевдотуберкулеза продуцирует поверхностный белок инвазин, необходимый для проникновения бактерий в клетки кишечного эпителия. Вирулентность *Yersinia pseudotuberculosis* также связана с наличием у них плазмиды, гены которой кодируют шесть белков наружной мембраны. Эти белки обладают рядом свойств: цитотоксичностью, способностью подавлять синтез макрофагами и Th1-лимфоцитами ФНО- α , блокировать ранние (альтернативный и лектиновый) пути активации комплемента, препятствовать агрегации тромбоцитов, дефосфорилировать белки макроорганизма. Эти свойства придают бактериям относительную устойчивость к фагоцитозу нейтрофилами, литическому действию комплемента. Многие штаммы *Y. pseudotuberculosis* продуцируют термостабильный токсин (ST), сходный с энтеротоксином *Escherichia coli*. При разрушении микробных клеток освобождается эндотоксин.

Антигенная структура. Возбудитель псевдотуберкулеза имеет жгутиковый (H), 2 соматических (O) антигена – S и R, антигены вирулентности – V, W. H-антиген термолабилен. По S-антигену различают 8 сероваров. Заболевание у человека чаще всего вызывает I (60—90%) и III серовары (8—32%), реже II, IV, V и другие.

Патогенность для животных. К возбудителям псевдотуберкулеза восприимчивы синантропные и другие грызуны. Основной моделью для определения вирулентности *Y. pseudotuberculosis* является энтеральное заражение морских свинок.

Патогенез. Возбудитель псевдотуберкулеза широко распространен в природе. *Y. pseudotuberculosis* патогенны для грызунов (у них заболевание протекает в манифестных формах), а также для свиней, мелкого и крупного скота (стертые, латентные формы). Его обнаруживают в фекалиях многих видов млекопитающих и птиц. При попадании в почву *Y. pseudotuberculosis* не только длительное время сохраняются в ней, но при определенных условиях могут и размножаться, что способствует формированию дополнительного резервуара возбудителя в природе.

Основным источником возбудителя псевдотуберкулеза для человека являются грызуны, которые своими выделениями инфицируют продукты питания на складах, а также воду, почву. Заболевание у человека возникает не при прямом контакте с больными животными, а при поедании зараженных их выделениями продуктов. Важным источником патогенных штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* являются также свиньи. Человек инфицируется алиментарным и водным путями. Наиболее часто к заражению приводит использование блюд, не требующих предварительной термической обработки (овощные салаты и молочные продукты) или употребление воды из открытых водоемов. Псевдотуберкулез встречается в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек.

Механизмы заражения – алиментарный, фекально-оральный, пути заражения – пищевой, реже водный и контактно-бытовой. Инкубационный период болезни колеблется от 3 до 18 дней.

Входными воротами является слизистая оболочка тонкого кишечника, где возбудитель фиксируется в его неинкапсулированной лимфоидной ткани (энтеральная фаза лимфангоита). По лимфатическим сосудам кишечника бактерии достигают региональных брыжеечных лимфатических узлов. Пораженные лимфоузлы отечны,

гиперплазированы, спаяны между собой (фаза регионального лимфаденита). При попадании бактерий в кровь происходит их массовая гибель, сопровождающаяся освобождением эндотоксина и появлением клинических симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, поражение органов). Вскоре развивается бактериемия и диссеминация возбудителей в паренхиматозные органы, где образуются псевдотуберкулезные очаги – «гранулемы», микроабсцессы. Обычно псевдотуберкулез протекает как острый энтерит или энтероколит либо как мезаденит и терминальный илеит. Иногда наблюдаются тромбоз брыжеечных сосудов, кишечное кровотечение, некроз кишки.

При длительном нахождении в крови *Yersinia pseudotuberculosis* и различных их антигенных комплексов, обладающих аллергенными свойствами, происходит сенсibilизация организма с последующим появлением ряда аллергических симптомов в виде точечной, мелкопятнистой или скарлатиноподобной сыпи и даже мелких геморрагий. Элементы сыпи располагаются на симметричных участках кожи и сохраняются от нескольких часов до нескольких дней.

В зависимости от преобладания тех или иных синдромов различают несколько манифестных форм – катаральную, абдоминальную, желтушную, артралгическую, смешанную, генерализованную (только у иммунокомпromетированных лиц), а также стертую и латентную формы заболевания.

Наиболее поражаемые органы: желудочно-кишечный тракт, печень, суставы. Возбудитель псевдотуберкулеза выделяется из организма больного человека с мочой, фекалиями, слюной из зева, но заражение человека от человека, как правило, не наблюдается.

Саногенез: выздоровление развивается медленно, возможны обострения и 1–3 рецидива. Имунный ответ смешанного типа, кратковременный, а иногда и не формируется, что может приводить при новом заражении *Yersinia pseudotuberculosis* того же серовара к повторным заболеваниям.

Микробиологическая диагностика. Основным материалом для исследования служат кровь, моча, испражнения, рвотные массы, отделяемое слизистой ротоглотки. Для диагностики применяется в основном бактериологический и серологический методы. Другие методы применяются редко.

Бактериологический метод. Заключается в выделении чистой культуры возбудителя псевдотуберкулеза, путем посева исследуемого материала на среду Серова и культивировании при температуре 25–28°C. Идентификацию проводят по комплексу типичных морфологических, культуральных, биохимических свойств. Для дифференциации с другими энтеробактериями применяется поливалентный псевдотуберкулезный бактериофаг.

С помощью реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), реакции непрямой иммунофлуоресценции (НРИФ), реакции коагглютинации (РКА), латексной агглютинация (РЛА), иммуноферментного анализа (ИФА) можно обнаружить антигены *Yersinia pseudotuberculosis* в ранние сроки заболевания в крови, моче, отделяемом слизистой ротоглотки.

Для обнаружения нуклеиновой кислоты генофора иерсиний разработана полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая также может быть поставлена в первые дни заболевания.

Биологический метод. Прямой посев крови на питательные среды, как правило, дает отрицательные результаты, однако гемокультуру можно получить при внутрибрюшинном заражении морских свинок. Метод не всегда заканчивается выделением чистой культуры и применяется редко.

Серологический метод. Для серодиагностики применяются РА, которая оценивается как положительная при титре не ниже чем 1:200, РНГА с эритроцитарным антигенным

диагностикумом (1:100), а также реакция коагутинации (РКА), иммуноферментный анализ (ИФА).

Аллергологический метод не применяется.

Профилактика псевдотуберкулеза основана на мерах предупреждения заражения овощей, фруктов и корнеплодов на складах и в хранилищах выделениями больных грызунов, птиц. Определенный успех приносят дератизационные мероприятия. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель кишечного иерсиниоза – *Yersinia enterocolitica*

Возбудитель относится к семейству Enterobacteriaceae, роду *Yersinia*. Свое название род *Yersinia* получил по имени А. Иерсина (Alexandre Yersin.). *Y. enterocolitica* вызывает заболевание, сопровождающееся лихорадкой, симптомами интоксикации, энтеритом, илеитом и тенденцией к генерализации.

Морфология. Полиморфные палочки с закругленными концами, размером от 0,8 до 1,2 мкм в длину и 0,5–0,8 мкм в ширину. Спор не образуют. Имеют множество перитрихально расположенных жгутиков, капсул не образуют.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательные.

Культуральные свойства. Иерсинии – факультативные анаэробы. Температурный диапазон роста и размножения от 2 до 40⁰С, оптимум – 22–28⁰С. Не требовательны к питательным средам. Хорошо растут на средах Эндо, среде Серова с конго красным, на среде с бромтимоловым синим (СБТС).

В состав среды Серова входят индикаторная группа компонентов (конго красный, мочевины), ингибиторная (генциановый фиолетовый, сухая желчь) и стимуляторы роста (глюкоза, молибденовокислый аммоний, гидрокарбонат натрия, питательный агар). Питательные вещества и стимуляторы способствуют более быстрому появлению колоний иерсиний, ингибиторные – тормозят рост сопутствующей микрофлоры, а компоненты индикаторной группы придают колониям иерсиний характерный вид. Они имеют диаметр 0,5-1 мм, правильную форму, выпуклые. На второй день инкубации центр колоний становится темно-красным.

На среде с бромтимоловым синим (СБТС) *Y. enterocolitica* вырастают в виде колоний, размером 2-4 мм, выпуклых, с матовым налетом голубого цвета. На среде Эндо они растут как мелкие, круглые, выпуклые, блестящие, неокрашенные колонии. При культивировании на жидких средах *Y. enterocolitica* вызывает их помутнение.

Ферментативные свойства. Биохимическая активность у *Y. enterocolitica* выше, чем у *Y. pseudotuberculosis*. *Y. enterocolitica* ферментируют глюкозу, мальтозу, маннит, мочевины, ксилозу, трегалозу, не разлагают фенилаланин. По ряду признаков различают 5 биотипов *Y. enterocolitica* (табл. 15). Наиболее часто распространены биотипы 2,3,4.

Таблица 15

Дифференциация биотипов *Yersinia enterocolitica*

| Тест | Биотип | | | | |
|-------------------------|--------|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Образование индола | + | + | - | - | - |
| Образование кислоты из: | | | | | |
| сахарозы | + | + | + | + | d |
| трегалозы | + | + | + | + | - |
| D-ксилозы | + | + | + | - | - |
| Дезоксирибонуклеаза | - | - | - | + | + |
| Липаза | + | - | - | - | - |
| Восстановление нитрата | + | + | + | + | - |

Примечание: «+» – положительные результаты; «-» – отрицательные результаты; «d» – результаты могут вариировать.

Токсинообразование. *Y. enterocolitica* менее вирулентны, чем *Yersinia pseudotuberculosis*. Возбудители кишечного иерсиниоза обладают факторами адгезии (AF), инвазии (IF, белок инвазин), способны к внутриклеточному размножению в макрофагах. При разрушении микробных клеток освобождается эндотоксин.

Антигенная структура. *Y. enterocolitica* имеет O- и H- антигены. H-АГ термолабилен, разрушается при кипячении. O-АГ – термостабилен, устойчив к этиловому спирту. По O-АГ различают 51 серовариант *Y. enterocolitica*. Наибольшее значение в патологии человека по частоте выделения имеют серовары O3, O5, O27, O9, O28, O8, O6, O30, O4, O32, O13, O7 (в России - O3, O5, O9, O27).

Патогенез кишечного иерсиниоза сходен с патогенезом псевдотуберкулеза. Источником возбудителей в природе являются различные виды животных, главным образом свиньи, крупный рогатый скот, лошади, кролики, собаки, кошки, птицы. Дополнительным резервуаром для *Y. enterocolitica* является почва. Однако основным источником возбудителей для человека являются синантропные и дикие грызуны (серая и черная крысы, домовая и полевая мыши, полевка обыкновенная). Естественная восприимчивость человека к возбудителям кишечного иерсиниоза низкая. Инфекционный процесс часто протекает бессимптомно, а манифестные формы заболевания возникают в основном у детей 1-3 лет.

Основной путь передачи – пищевой, реже – водный.

Механизм передачи алиментарный. Для кишечного иерсиниоза характерна осенне-весенняя сезонность - с октября по май с пиком в ноябре. Наиболее часто человек заражается при использовании первично инфицированных иерсиниями продуктов питания или вторично инфицированных готовых продуктов на предприятиях при их переработке и в местах общественного питания. Недостаточная термическая обработка мяса и мясных продуктов, овощей, фруктов и молока способствует не только сохранению *Y. enterocolitica*, но и их размножению при температуре большинства бытовых холодильников +2⁰С, - +4⁰С. Инкубационный период составляет от 15 ч до 15 суток. Начало заболевания, чаще всего острое или подострое, напоминает пищевую токсикоинфекцию. Для кишечного иерсиниоза характерна тенденция к генерализации процесса и септицемии, более выраженная у детей младшего возраста.

Входными воротами инфекции является слизистая оболочка тонкого кишечника. В стенке кишки развивается воспаление (энтерит).

Динамика распространения. *Y. enterocolitica* быстро проникают в регионарные мезентериальные лимфатические узлы (лимфаденит). В случае несостоятельности барьерфиксирующей функции регионарных лимфатических узлов, особенно у детей младшего возраста, иерсинии попадают в кровяное русло и различные органы, вызывая вторичные очаговые поражения (паренхиматозный гепатит с желтухой, панкреатит, нефрит, уретрит, увеит, иридоциклит, полиартриты). В крови происходит массовая гибель бактерий с высвобождением большого количества эндотоксина. На 2-3-й неделе после начала заболевания появляются симптомы, свидетельствующие о развитии аллергической реакции организма - полиморфная сыпь (мелкоточечная, розеолезно-папулезная, пятнисто-папулезная, иногда с присоединением геморрагий) на туловище, конечностях, в области крупных суставов, на ладонях и стопах. По ведущему синдрому выделяют несколько клинических форм:

- гастроэнтероколитическую форму (наблюдается у 70% пациентов);
- желтушную форму (токсический гепатит);
- экзантемную форму, характеризующуюся синдромом интоксикации и сыпью;
- артралгическую форму, протекающую с интоксикацией и сильными болями в суставах;
- септическую форму, которая встречается достаточно редко.

Наиболее поражаемые органы: желудочно-кишечный тракт, печень, суставы.

Возбудитель кишечного иерсиниоза выделяется из организма больного человека с мочой, фекалиями, слюной из зева, но заражение человека от человека, как правило, не наблюдается.

Саногенез. Выздоровление развивается медленно. Иммуный ответ смешанного типа с преобладанием гуморального. После перенесенного заболевания возникает достаточно стойкий иммунитет, повторные случаи встречаются редко.

Микробиологическая диагностика. Основным материалом для исследования в первые дни болезни являются смыв из зева и кровь, рвотные массы, мокрота, моча, желчь. Культуры *Y. enterocolitica* можно выделить также из смывов с поверхности овощей, из молока, мясных и рыбных продуктов, салатов, использовавшихся пациентами. Испражнения в качестве материала для исследования берутся до назначения антибактериальных средств.

Для лабораторной диагностики кишечного иерсиниоза применяется в основном бактериологический и серологический методы. Другие методы применяются редко.

Бактериологический метод. Для обогащения исследуемого материала его засевают в забуференную пептонную воду или буферно-казеиново-дрожжевую среду (БКД), которые затем содержат при температуре +4⁰С - +8⁰С.

Для выделения культур применяют среду Серова, дифференциально-диагностическую среду с бромтимоловым синим или среду Эндо.

Видовую принадлежность иерсиний устанавливают по идентификационному комплексу признаков: морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных. Сероидентификацию выделенной культуры *Y. enterocolitica* проводят с помощью РА на стекле с моновалентными сыворотками к наиболее распространенным сероварам (O3, O5, O27, O9, O28, O8 и др.). Поскольку морфологические, тинкториальные и культуральные свойства *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* довольно близки, возникает необходимость их дифференциации. С этой целью используется определение биохимических свойств выделенной культуры.

Обнаружение антигенов иерсиний в моче, слюне, крови, копрофильтратах, полученных из испражнений больных людей в первые 3-5 дней болезни проводят с помощью РКА (реакции коаггутинации), ИФА (иммуноферментный анализ), НРИФ (непрямой реакции иммунофлюоресценции), РЛА (реакции латексной агглютинации).

Для обнаружения специфического для *Y. enterocolitica* фрагмента генома в исследуемом материале в ранние сроки заболевания применяется ПЦР.

Таблица 16

Дифференциация *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* по биохимическим свойствам

| Тест или субстрат | Реакция | |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------|
| | <i>Y. pseudotuberculosis</i> | <i>Y. enterocolitica</i> |
| Сахароза | – | + |
| D-ксилоза | + | + |
| L-рамноза | + | – |
| Целлобиоза | – | + |
| D-сорбитол | – | + |
| Лецитиназа | – | + |
| Тетратионатредуктаза | – | + |
| Орнитиндекарбоксилаза | – | + |
| Дезоксирибонуклеаза | + | – |

Примечание: «–» – допускает у 0-10% штаммов положительные результаты; «+» – положительные результаты у 90-100% штаммов.

Серологический метод. Для обнаружения АТ в сыворотках больных кишечным иерсиниозом используют РНГА с типовыми эритроцитарными антигенными

диагностикумами. Диагностическим титром считается разведение 1:200 и более. Реакция выполняется методом парных сывороток с интервалом в 1 неделю. Увеличение титра образования антител является подтверждением специфического антителообразования. Диагностически достоверным является 4-кратный и более прирост уровня антител.

Для серодиагностики применяются также иммуноферментный анализ (ИФА).

Аллергологический метод не применяют.

Профилактика. В целях предупреждения заболеваний людей кишечным иерсиниозом используются меры по выполнению санитарных требований и технологических режимов при заготовке, транспортировке, хранении, переработке, приготовлении и реализации пищевых продуктов. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудители холеры – *Vibrio cholerae* (biovar cholerae, biovar eltor, серовар O-139)

Холера – острое инфекционное заболевание, характеризующееся развитием диареи с быстрой потерей внеклеточной жидкости и электролитов, возникновением в тяжелых случаях гиповолемического (дегидратационного) шока и острой почечной недостаточности. Входит в число карантинных инфекций. Возбудители холеры относятся к семейству Vibrionaceae, роду *Vibrio*.

Морфология. Изогнутые или прямые палочки, размером – 1,5–3,0 мкм в длину и 0,2–0,5 мкм в ширину. Типичные формы вибрионы имеют в исследуемом материале и жидких питательных средах. При исследовании мазков из колоний имеют палочковидные формы. Спор и капсул не образуют. Подвижны, имеют один полярно расположенный жгутик. Клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана типичны для грамотрицательных бактерий. Образуют фильтрующиеся и L-формы.

Тинкториальные свойства. Холерные вибрионы грамотрицательны. Хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красителями, в частности водным фуксином Пфейффера.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы. Растут на обычных питательных средах, имеющих слабощелочную и щелочную (7,6–8,0 до 9,2) реакцию и содержащий хлорид натрия в концентрации 0,5–2% (галофилы), при температуре 37°C. На щелочном агаре образуют прозрачные голубоватые S-колонии. Хорошо культивируются на щелочной таурохолат-теллурит-пептонной среде (среда Монсура). На плотных селективных средах с сахарозой (СЭДХ – среда электро-дифференциальная для выделения холерных вибрионов, ТСВС – тиосульфит-цитрат-бромтимол-сахарозный агар), подавляющую сопутствующую флору, образуют жёлтые колонии вследствие ферментации сахарозы.

На 1% пептонной воде они быстро размножаются, и на ее поверхности через 6 час появляется нежная пленка, содержащая вибрионы.

Ферментативные свойства. Холерные вибрионы обладают выраженными ферментативными свойствами. Разлагают до кислоты (без газа) глюкозу, мальтозу, маннит, левулезу, раффинозу, рамнозу, инозит, салицин, сорбит. По отношению к трём субстратам – сахарозе, маннозе, арабинозе все вибрионы подразделяются на 8 групп (группы 1 – 8 Хейберга). Холерные вибрионы расщепляют сахарозу и маннозу, но не ферментируют арабинозу (Хейберг-1 группа), образуют оксидазу, декарбоксилируют лизин и орнитин, не продуцируют аргининдегидрогеназу. Глюкозу расщепляют как в анаэробных, так и в аэробных условиях с образованием кислоты без газа (тест Хью-Лейфсона). В среде с глюкозой и аргинином образуют ацетил-метил-карбинол (реакция Фогеса-Проскауэра). Расщепляют крахмал и декстрин, разжижают желатин, казеин. Продуцируют индол из триптофана, восстанавливают нитраты в нитриты. Сероводород не образуют.

Токсинообразование. *V.cholerae* имеют несколько факторов, способствующих развитию заболевания.

1. Положительный хемотаксис подвижных вибрионов по направлению к клеткам эпителия слизистой кишечника.
2. Ферменты: муциназа, гиалуронидаза, коллагеназа, липаза, фибринолизин, нейраминидаза, лецитиназа цинк-зависимая протеаза, которые расщепляют компоненты слизи, покрывающей эпителий, и открывают доступ вибрионам к моносиалоганглиозидам (Gm_1) мембраны энтероцитов, которые являются рецепторами для холерогена.
3. Фактор адгезии, обеспечивающий фиксацию вибрионов на поверхности микроворсинок.
4. Фактор колонизации, стимулирующий размножение вибрионов на поверхности эпителия.
5. Холероген, экзотоксин, молекула которого состоит из двух фрагментов – А и В. Фрагмент А состоит из компонента A_1 , обладающего токсическим действием, и A_2 , выполняющего роль связующего между фрагментами А и В. Фрагмент В является лигандом, распознающим рецептор (моносиалоганглиозид, Gm_1) энтероцита (рис. 3).
6. Фактор, повышающий проницаемость капилляров.
7. Экзотоксины типа LT, ST, усиливающие диарейный эффект.
8. Эндотоксин (ЛПС), освобождающийся при лизисе бактериальных клеток.

Антигенная структура. Все вибрионы (патогенные и непатогенные) представители рода *Vibrio* имеют термостабильный О-антиген. Известны 13 О-антигенных факторов, обозначенных латинскими буквами от А до М. По комбинациям этих факторов все вибрионы разделены на 206 О-подгрупп. Холерные вибрионы *biovar cholerae* и *biovar eltor* принадлежат к О-1 подгруппе, а внутри О-1 подгруппы подразделяются на 3 серовара по комбинациям соматических антигенов А, В, С: Огава (имеющие А, В антигены), Инаба (А, С), Гикошима (А,В,С).

Н-антигены вибрионов (жгутиковые) термолabileльны; неспецифичны, общие для всего рода *Vibrio*.

В 1992-1993 гг. в Бангладеш, Индии, Китае, Малайзии и других странах началась эпидемия холеры, возбудителем которой оказался новый, ранее неизвестный серовариант вида *Vibrio cholerae* – О139. Он отличается от *V.cholerae* О1 по своим антигенным признакам, а морфологические и биологические свойства, включая способность вызывать холеру, т. е. синтезировать экзотоксин-холероген, оказались сходными со свойствами *V.cholerae* О1. С 1993 г. заболевания, вызываемые холерными вибрионами О139 серогруппы, регистрируют как холеру.

Таким образом, к настоящему времени известны три варианта возбудителя холеры: холерные вибрионы О1 серологической группы - классические (*V. cholerae biovar cholerae*) и эльтор (*V. cholerae biovar eltor*) и холерные вибрионы О139 серогруппы.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные холерой не болеют.

Патогенез. Источник возбудителя в природе. Единственным источником возбудителя является человек, больной типичной и, особенно, атипичной формой холеры, а также реконвалесценты и вибрионосители.

Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный.

Пути передачи – водный, пищевой, контактно-бытовой.

Входные ворота инфекции. Попав в просвет тонкого кишечника, холерный вибрион фиксируется на поверхности энтероцитов, быстро размножается и вырабатывает комплекс токсинов.

Динамика распространения возбудителя во внутренней среде макроорганизма. *V.cholerae* колонизирует поверхность эпителия кишечных ворсинок, но внутрь энтероцитов не проникают. Соответственно не происходит и их дальнейшего распространения. Вырабатываемые *V.cholerae* экзотоксины, а при лизисе вибрионов и эндотоксин, всасываются, увеличивают проницаемость капилляров стенки тонкого

кишечника, влияют на транспорт ионов. Основную токсическую функцию выполняет пептид A₁ холерогена (рис. 4).

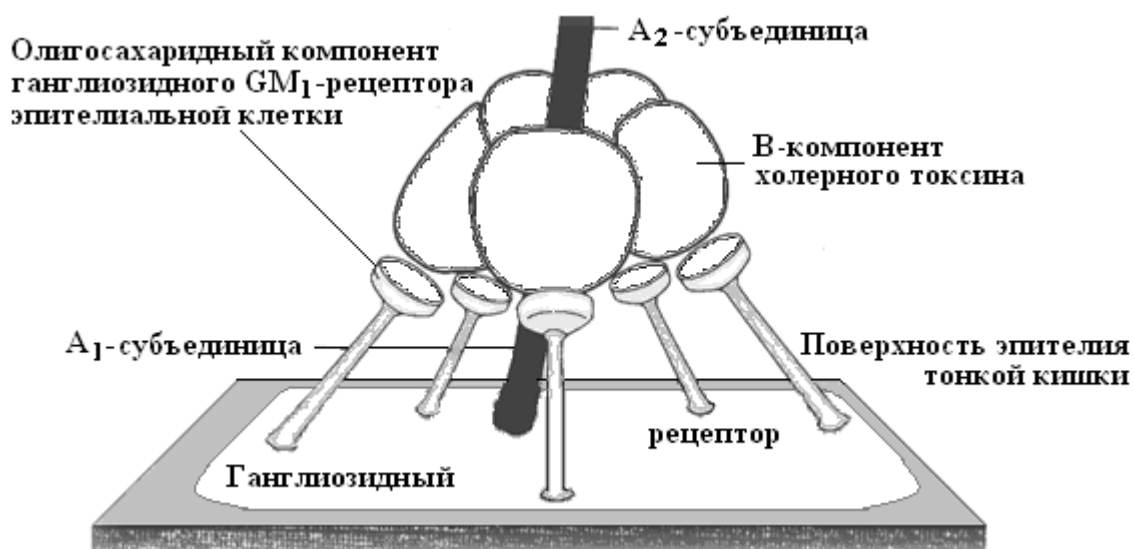


Рис. 3. Взаимодействие холерогена с рецепторами энтероцитов по Williams & Wilkins, 1997.

Он индуцирует несколько последовательно происходящих процессов: а) вызывает диссоциацию G_s-белка на субъединицы β и «α+ГДФ»; б) в комплексе «α+ГДФ» индуцирует замещение ГДФ на ГТФ; в) катализирует рибозилирование α-субъединицы в комплексе «α+ГТФ». В дальнейшем комплекс «рибозилированная α-субъединица+ГТФ» активирует аденилатциклазу, запускающую массивное образование из АТФ циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который регулирует уровень секреции воды и электролитов кишечной стенкой. Слизистая оболочка тонкого кишечника начинает выделять большое количество воды и электролитов в просвет кишечника. Потеря жидкости в течение короткого срока (до 1 л в течение часа) приводит к уменьшению объема плазмы со снижением количества циркулирующей крови, перемещению жидкости из интерстициального во внутрисосудистое пространство, сгущению крови, обезвоживанию, гипоксии, метаболическому ацидозу, гипокалиемии, коронарной недостаточности. Быстро наступающие гемодинамические расстройства приводят к дегидратационному шоку и острой почечной недостаточности.

Дегидратация и дисбаланс электролитов, ацидоз и гипокалиемия являются ведущим звеном в патогенезе холеры. Другие патогенетические факторы (интоксикация, аллергические реакции) имеют при холере второстепенное значение.

Наиболее поражаемые органы – слизистая и подслизистая тонкого кишечника. Цитологических изменений клеток эпителия у больных холерой при биопсии выявить не удастся. Данных о том, что холероген у человека поражает какие-либо другие органы, кроме тонкой кишки нет.

Выведение возбудителя во внешнюю среду происходит только с испражнениями больного.

Механизмы саногенеза осуществляются за счёт появления антитоксических и антибактериальных антител (В-тип иммунного ответа), которые обладают выраженным вибриоцидным действием. Постинфекционный иммунитет непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат фекалии и рвотные массы. От умерших людей с подозрением на холеру берут отрезки из верхней, средней и нижней частей тонкого кишечника.

агглютинабельность штаммы холерных вибрионов, относят к НАГ-вибрионам – не агглютинирующим вибрионам.

Таблица 17

Признаки, дифференцирующие биовары V.cholerae 01

| Признаки | V.chlorae O1
biovar eltor | V.cholerae O1
biovar cholerae |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| Лизабельность монофагами:
классическим
эльтор | –
+ | +
– |
| Чувствительность к 30 ед/мл
полимиксина В | – (+) | + |
| Агглютинация куриных эритроцитов | + (–) | – |
| Гемолиз бараньих эритроцитов | + (–) | – (+) |
| Образование ацетилметилкарбинола
(реакция Фогеса-Проскауэра) | + (–) | – |
| Расщепление гексамина | + | – |

Примечание: «–» – отрицательная реакция в течение всего срока наблюдения у 90% штаммов или более; «+» - положительная через 18–24 часа у 90% штаммов и более; «– (+)» замедленная (позже 24 часов) положительная реакция у 90% штаммов и более; «+ (–)» – чаще положительная, реже замедленная положительная реакция у 90% штаммов или более.

Серологический метод. Имеет вспомогательное значение. Применяют реакцию агглютинации и определение титра вибриоцидных антител.

Аллергологический метод не применяется так как тип формирующегося иммунного ответа относится к В (Th2).

Ускоренная диагностика холеры. Достоверность диагностики холеры основывается на выделении и полной идентификации чистой культуры (окончательный ответ). В целях скорейшего проведения противоэпидемических мероприятий для ограничения распространения этого заболевания, относящегося к особо опасным инфекциям (ООИ), проводят ускоренную идентификацию вибрионов, находящихся в пленке на поверхности 1% пептонной воды спустя 6 часов после посева материала (предварительный ответ). Проводят следующие тесты:

1. Микроскопия мазка окрашенного по Граму (далее - при обнаружении вибрионов);
2. РА с сыворотками 01, 0139;
3. Специфическая иммобилизация с О-холерными диагностическими сыворотками в капле при фазово-контрастной или темнопольной микроскопии;
4. РНГА с АТ-эритроцитарным диагностикумом;
5. Иммунофлюоресцентный метод;
6. ПЦР со специфическими праймерами;
7. Чувствительность к холерным диагностическим фагам (ХДФ) с учетом результатов через 3 часа;
8. Принадлежность к группе Хейберга с учетом результатов через 3 часа.

Профилактика заболевания.

А – мероприятия по отношению к источнику возбудителей: ранняя диагностика холеры у больных стертыми формами, носителей и больных с типичной картиной заболевания.

Б – мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи: соблюдение санитарно-гигиенических требований на объектах общественного питания и водоснабжения, предупреждение возможного контактно-бытового пути заражения.

В – мероприятия по отношению к восприимчивому организму – с целью специфической профилактики холеры используется ряд препаратов:

1. Вакцина холерная корпускулярная инактивированная таблетированная сухая (взвесь холерных вибрионов сероваров Огава и Инаба классических или Эль – Тор, выращенных на плотной среде и инактивированных нагреванием или формалином). Вводится подкожно. Максимальная продолжительность иммунитета составляет 6 мес.

2. Вакцина холерная (Холероген-анатоксин + О-антиген) сухая или жидкая (надосадочная жидкость бульонной культуры холерного вибриона серовара Инаба, очищенная сернокислым аммонием и инактивированная формалином, жидкая или лиофилизированная). Вводится подкожно в подлопаточную область. Продолжительность иммунитета – 6 мес.

3. Вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная (надосадочная жидкость бульонной культуры холерного вибриона штаммов серовара Инаба и серовара Огава, инактивированная формалином, лиофилизированная и таблетированная). Применяют перорально. Продолжительность иммунитета – 6 мес.

4. Вакцина холерная живая пероральная (штамм CVD 103-HgR *Vibrio cholerae* серогруппы 01, полученный путем делеции гена субъединицы A₁ холерогена). Выпускается Швейцарским институтом вакцин и сывороток. Используется ограниченно из-за опасности реверсии вирулентности. В России не применяется.

Возбудитель гемофильной инфекции – *Haemophilus influenzae*

Возбудитель гемофильной инфекции относится к семейству Pasteurellaceae, роду – *Haemophilus*.

Морфология. Гемофильные бактерии полиморфны. Представляют собой мелкие сферические, овоидные или палочковидные бактерии, иногда образующие пары, короткие цепочки или нити. Неподвижны, спор не образуют, имеют фимбрии. Некоторые гемофилы образуют капсулу, что является признаком вирулентности.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны.

Культуральные свойства. Гемофильные бактерии – факультативные анаэробы. Нуждаются в готовых факторах роста, присутствующих в эритроцитах: термостабильного Х-факторе (протопорфирин IX в составе гематина или гемина), а также термолабильного V-факторе (никотинамидадениндинуклеотид – НАД или НАД-фосфат – НАДФ). Это связано с тем, что гемофилы не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и НАД (НАДФ), являющейся кофактором окислительно-восстановительных ферментов.

По культуральным свойствам (продукция индола, активность уреазы и др.) разделяется на 7 биотипов (от I до VII).

Для культивирования гемофильных бактерий применяют шоколадный агар – питательную среду коричневого цвета, которую получают путем прогревания кровяного агара при 80⁰С в течение 15 минут. В результате происходит гемолиз и высвобождение из эритроцитов гемина и НАД. Оптимальная температура роста бактерий 35–37⁰С. Рост появляется через 36–48 ч. Для гемофильной бактерии характерна способность к образованию R- и S-колоний. S-формы характерны для капсульных штаммов, слабовирулентные бескапсульные варианты образуют R-колонии.

Особенностью палочек инфлюэнцы является «феномен сателлита», который проявляется в их способности расти на кровяном агаре вокруг бактерий вызывающих гемолиз (*S. aureus*) или продуцирующих НАД. Для самих гемофильных палочек гемолиз не характерен. Пневмококки являются ингибиторами роста палочки инфлюэнцы.

На жидких средах с добавлением крови наблюдается диффузный рост, иногда образуются белесые хлопья и осадок на дне.

Ферментативные свойства. Гемофильные бактерии – хемоорганотрофы. Метаболизм дыхательный и бродильный. Утилизируют глюкозу до кислоты, восстанавливают нитрат до нитрита. Другие углеводы ферментируют плохо. В

зависимости от их способности продуцировать индол, уреазу, орнитиндекарбоксилазу различают 8 биоваров (I–VIII).

Токсинообразование. *H. influenzae* экзотоксин не продуцирует. ЛПС наружной мембраны играет роль эндотоксина, участвует в процессах адгезии и инвазии. Эндотоксин может вызывать паралич ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта человека, способствуя бактериальной колонизации верхних дыхательных путей. Гемофильные палочки могут продуцировать IgA-протеазу, способную инактивировать секреторные антитела. Пили и IgA-протеаза бактерий играет основную роль в прикреплении бактерий к эпителию респираторного тракта и его колонизации. Фактором вирулентности гемофильной палочки является капсула, которая защищает бактерии от фагоцитоза. Штаммы, имеющие капсулу, вызывают наиболее тяжело протекающие инфекции.

Патогенность для животных. *H. influenzae* патогенны только для человека.

Антигенная структура. *H. influenzae* имеет соматический O- и капсульный полисахаридный K-антиген. Различают 6 серотипов гемофильной бактерии (a, b, c, d, e, f) в зависимости от особенностей структуры капсульного антигена. Наибольшее значение в патологии человека имеет *Haemophilus influenzae* type b. Капсульный антиген гемофильной палочки серотипа b представляет собой полимер рибозы и рибитола – полирибозорибитолфосфат (PRP). Большинство вариантов гемофилов, представителей нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, являются бескапсульными формами, которые называют «нетипируемыми».

Патогенез. Гемофильная инфекция – острое инфекционное заболевание, обусловленное палочкой инфлюэнцы, характеризуется преимущественным поражением органов дыхания, центральной нервной системы и развитием гнойных очагов в различных органах. Заболевают чаще дети.

Источник инфекции – больной человек или бактерионоситель. Возбудитель локализуется на слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей. Его можно выделить из носоглотки у 90% здоровых людей, при этом на более вирулентный тип b приходится около 5% всех выделенных штаммов. Основной механизм заражения *H. influenzae* – аспирационный, реже – контактный; пути передачи – воздушно-капельный (при разговоре, кашле, чихании) и непрямой контакт (через игрушки и другие предметы, которые дети берут в рот).

Наиболее подвержены гемофильной инфекции дети в возрасте от 2 мес до 2 лет, реже новорожденные дети, дети более старшего возраста и взрослые. Заболеваемость повышается в конце зимы и весной.

Воротами инфекции является слизистая оболочка носоглотки. Возбудитель проникает через верхние дыхательные пути, прикрепляется к клеткам мерцательного эпителия и колонизирует его. Бескапсульные варианты гемофильных бактерий часто остаются в области входных ворот инфекции, вызывая бессимптомное носительство, которое сохраняется даже при высоком титре специфических антител и назначении больших доз антибиотиков. Возбудитель может длительное время персистировать в области ворот инфекции в виде латентной (бессимптомной) инфекции. Однако, у людей со сниженным иммунитетом они способны проникать в подслизистый слой и вызывать местные гнойно-воспалительные заболевания (отиты, синуситы, ларинготрахеиты, бронхиты, пневмонии).

H. influenzae, преимущественно типа b, может распространяться гематогенно, вызывая в организме септицемию, септический артрит, эндокардит. В результате проникновения через гематоэнцефалический барьер, капсульные варианты гемофильной палочки вызывают тяжелые гнойные менингиты. Воспалительный экссудат накапливается в спинномозговом канале и желудочках мозга и служит питательной средой для гемофильной бактерии, способствуя её размножению. Нарушение оттока жидкости из субарахноидального пространства приводит к повышению внутричерепного давления,

субдуральному отеку, а васкулит и тромбофлебит мягких мозговых оболочек к некротическим изменениям мозговой ткани. Гемофильная инфекция является причиной около 50% всех гнойных бактериальных менингитов у детей в возрасте до 5 лет. Гнойный менингит, вызванный гемофильной палочкой, заканчивается летально в 5% случаев, даже при проведении адекватной терапии.

У детей 2–5 лет возможно возникновение острого бактериального эпиглоттита (воспаление надгортанника), который опасен из-за нарушения проходимости дыхательных путей и асфиксии.

Саногенез. В течение 3–6 первых месяцев дети защищены от инфекции материнскими IgG, полученными через плаценту. Поэтому пик заболеваемости приходится на возраст от 6 месяцев до 2 лет. В этот период у детей снижена способность синтезировать антитела к Т-независимым антигенам, в том числе и к капсульному антигену гемофильной бактерии типа b. Летальность при гнойном менингите, сепсисе и эпиглоттите без лечения составляет 90%. К 3–5 годам в организме детей появляются IgG к капсульному полисахаридному антигену (полирибофосфату). Однако, наличие антител даже в высоких титрах не предохраняет организм от возможного заболевания.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат мазок отделяемого из носоглотки, кровь, мокрота, ликвор, гнойное отделяемое при отитах и синуситах, суставная жидкость при септических артритях.

Микроскопический метод. Микроскопическое исследование малоинформативно.

Бактериологический метод. Посев для выделения гемофильной палочки производится на шоколадный или кровяной агар, среду Левинталя, сердечно-мозговой агар. Идентификация гемофильных бактерий основана на их потребности в факторах роста, отсутствии гемолиза на кровяном агаре и биохимической активности. Капсульные варианты гемофилов могут быть типированы с помощью теста «набухания капсулы», прямой РИФ, иммуноэлектрофореза или реакции латекс-агглютинации с помощью специфических сывороток.

Биологический метод не применяется.

Серологический метод. Могут быть использованы реакции агглютинации и преципитации.

Аллергологический метод не используется.

Профилактика и лечение. Для создания активного иммунитета против *H. Influenzae* типа b, применяют субкорпускулярную вакцину, содержащую очищенный капсульный антиген (RPR). Для повышения эффективности вакцинации предложено использовать конъюгированные вакцины, содержащие RPR на белке-носителе (дифтерийный либо столбнячный анатоксины, белки наружной мембраны менингококка группы B). Возможна пассивная иммунизация с помощью донорских сывороточных препаратов, содержащих высокие концентрации IgM. Для экстренной профилактики используется рифампицин.

Палочка инфлюэнцы чувствительна к ампициллину, левомецитину, антибиотикам терациклиновой группы, однако в последнее время отмечается нарастание лекарственной резистентности возбудителя.

Возбудитель псевдомонадоза – *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка)

Возбудитель псевдомонадоза относится к семейству Pseudomonadaceae, роду – *Pseudomonas*.

Морфология. Палочка с закругленными краями размером 1–3 мкм. Располагается одиночно, парами и короткими цепочками. Подвижна, имеет полярный жгутик, фимбрии (пили). Спор не образует, истинной капсулы нет, но продуцирует тонкий слой капсульного вещества, который окружает бактерию.

Тинкториальные свойства. Хорошо окрашивается основными анилиновыми красителями. По Граму красится отрицательно.

Культуральные свойства. Синегнойная палочка является аэробом, хорошо растет на обычном агаре и бульоне, где образует гомогенную взвесь с сероватой пленкой на поверхности среды и осадком на дне пробирки. На плотных средах образует колонии сероватого цвета с перламутровым оттенком. Характерным свойством синегнойной палочки является ее способность продуцировать водорастворимые пигменты: синезеленый – пиоцианин, желтый – альфа-оксифеназин, красный – пиорубин, черный – пиомеланин. Культура имеет характерный запах жасмина. Для выделения чистой культуры синегнойной палочки применяют селективные и дифференциально-диагностические питательные среды с добавлением антисептиков – малахитовый агар с добавлением бриллиантового зеленого или N-цитипиридоний хлоридом. На кровяном агаре вокруг выросших колоний синегнойной палочки образуется зона гемолиза. Оптимальные условия для роста pH – 7,2, температура 37° С, но может расти при температуре от 5° С до 45° С.

Ферментативные свойства. Синегнойная палочка обладает низкой сахаролитической активностью: не ферментирует глюкозу и другие углеводы, однако для получения энергии способна их окислять. Более выражена протеолитическая активность: *P.aeruginosa* разжижает желатин и свернутую сыворотку, гидролизует казеин, восстанавливает нитраты в нитриты, редуцируя их до газообразного азота. Не образует индол и сероводород, дает отрицательную реакцию Фогеса-Проскауэра. Синегнойная палочка имеет каталазу и цитохромоксидазу, участвующие в переносе электронов при дыхании.

Токсинообразование. Синегнойная палочка образует экзотоксин А, обладающий высокой летальной активностью. Являясь цитотоксином, он вызывает глубокие нарушения клеточного метаболизма в результате подавления синтеза белка на рибосомах во всех клетках. Токсин вызывает химическую модификацию фактора элонгации EF-2 и нарушает сборку полипептидной цепи. Кроме того, он подавляет синтез иммуноглобулинов и вызывает нейтропению. К токсинам синегнойной палочки относится экзофермент S, который в отличие от экзотоксина А рибозилирует другие белки, в частности EF-1.

У высоковирулентных штаммов синегнойной палочки обнаружены: лейкоцидин (разрушает гранулоциты крови), энтеротоксин (вызывает нарушения водно-солевого обмена).

Липополисахарид мембраны *P.aeruginosa* обладает свойствами эндотоксина и участвует в развитии у больного лихорадки, лейкопении, олигурии.

P.aeruginosa продуцирует гемолизины, протеазы, нейраминидазу, коллагеназу, лецитиназу, эластазу. Протеолитическая активность штаммов синегнойной палочки отражает степень её патогенности.

Антигенная структура. Содержит соматический – O и жгутиковый H-антиген. На основе O-антигена возможно серотипирование штаммов *P.aeruginosa*. Термолабильный H-антиген обладает протективным действием, что используется для создания вакцинных препаратов. Штаммы синегнойной палочки разделены на 10 O-групп и 8 H-групп.

Патогенез. Источником заболевания является больной человек или носитель. Механизмы передачи – контактный, алиментарный, аспирационный. Пути передачи – прямой и непрямой контакт, пищевой, воздушно-пылевой. Входными воротами являются, как правило, раневая поверхность ожоговой, механической или операционной травмы. Частота обнаружения штаммов синегнойной палочки в ране прямо пропорциональна увеличению сроков пребывания больных в стационаре, что свидетельствует о внутрибольничном характере контаминации. Из места входных ворот возбудитель проникает в региональные лимфатические узлы, где возникает воспалительная реакция, останавливающая дальнейшее распространение синегнойной инфекции (локализованная форма). При угнетении у человека факторов резистентности и иммунных механизмов защиты, наличии локальных очагов инфекции может возникать генерализованная форма с развитием гематогенной пневмонии, сепсиса.

Синегнойная палочка вызывает гнойно-воспалительные заболевания различной локализации: ожоговую болезнь, менингиты, инфекции мочевыводящих путей, кожи (гангренозная эктима), кератит, некротическую пневмонию, сепсис. У больных сахарным диабетом *P. aeruginosa* является возбудителем злокачественного наружного отита. Выделение из организма синегнойной палочки происходит с гнойным содержимым, мокротой, мочой. Смертность от синегнойного сепсиса составляет около 50%.

Немаловажное значение синегнойная палочка имеет как возбудитель пищевых токсикоинфекций.

Саногенез. В сыворотке крови здоровых и переболевших людей обнаруживаются типоспецифические Ig G, однако их роль в защите от синегнойной инфекции мало изучена.

Заболевания, вызванные *P. aeruginosa*, протекает довольно тяжело, отмечается высокая устойчивость к лечению. Это связано с разнообразием факторов патогенности и с наличием у бактерий R-плазмид, обуславливающих резистентность к 6-10 антибиотикам одновременно. Нередко заболевание приобретает хронический характер (уретрит, цистит, плеврит, остеомиелит).

Микробиологическая диагностика. Для исследования используют гнойное отделяемое, некротическую ткань, мокроту, слизь, испражнения, ликвор, мочу.

Бактериоскопический метод не применяется из-за отсутствия у синегнойной палочки морфологических и тинкториальных особенностей.

Бактериологический метод. Для выделения чистой культуры используют среды, содержащие ингибиторы для других бактерий (0,1% цитрамид, пенициллин), простые солевые среды.

Идентифицируют синегнойную палочку по биохимическим и культуральным свойствам. Важным дифференциальным признаком является наличие в бульонной культуре пиоцианина, который определяют добавлением хлороформа к подщелоченной среде. При наличии в ней синегнойной палочки среда окрашивается в синий цвет. Учитывают положительный цитохромоксидазный тест, наличие термофильности (рост при 42⁰С, а также способность окислять глюкозу. Для внутривидовой идентификации бактерий применяют серотипирование и чувствительность выделенной культуры к бактериофагам.

Серологический метод. Для обнаружения специфических антител используется РПГА с поливалентным эритроцитарным диагностикумом.

Аллергологический и биологический методы не применяются.

Профилактика. Больным с ослабленной противоинойфекционной защитой для создания активного иммунитета применяется поливалентная корпускулярная синегнойная вакцина (из 7 штаммов *P. aeruginosa*) и стафило-протейно-синегнойная вакцина. Для профилактики синегнойной инфекции и вакцинации доноров с целью получения антитоксической плазмы используется анатоксин синегнойной палочки. В профилактических целях пациентам с иммунодефицитом показано введение гипериммунной плазмы или нормального человеческого иммуноглобулина.

При пищевых токсикоинфекциях, вызванных синегнойной палочкой, может использоваться интести-бактериофаг в состав, которого входит псевдомонадный фаг.

Возбудители бруцеллеза

Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis, Brucella neotomae, Brucella ovis, Brucella canis

Бруцеллез – зооантропонозная инфекция, характеризующаяся поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, сосудистой, гепатолиенальной систем и склонностью к хроническому течению. Возбудителями инфекции являются представители семейства *Brucellaceae*, относящиеся к роду *Brucella*. В настоящее время этот род включает в себя шесть видов: *B. melitensis* (козий), *B. abortus* (коровий), *B. suis* (свиной), *B. neotomae*

(кустарниковых крыс), *B. ovis* (овечий), *B. canis* (собачий). Наиболее опасны для человека первые три вида.

Морфология. Бруцеллы представляют собой мелкие овоидные палочки, спор и жгутиков не имеют, образуют нежную капсулу. В мазках располагаются беспорядочно.

Тинкториальные свойства. Хорошо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются отрицательно.

Культуральные свойства. Бруцеллы являются облигатными аэробами, хорошо культивируются в желточном мешке куриного эмбриона. В культуральном отношении прихотливы – растут на средах с добавлением сыворотки или крови, глюкозы и факторов роста (тиамина, ниацина, биотина) при 37⁰С и рН 6,8–7,2. Первые генерации *B. abortus* и *B. ovis* нуждаются в 5-10 % содержании СО₂ в атмосфере. Первичные посевы из-за медленного роста возбудителя, выдерживают в термостате до 30 дней. На плотных питательных средах образуются выпуклые колонии S-формы, которые легко диссоциируют в R-формы. Колонии в отраженном свете выглядят серовато-белыми с янтарным оттенком и прозрачными – в проходящем. В жидких средах наблюдается диффузный рост. Под действием антибиотиков образуют L-формы.

Ферментативные свойства. Бруцеллы ферментируют глюкозу и арабинозу до кислоты, без образования газа. Синтезируют гиалуронидазу, каталазу, пероксидазу, фосфатазу и др.

Токсинообразование. Экзотоксинов не образуют, при разрушении выделяют эндотоксин.

Антигенная структура бруцелл сложна и состоит из поверхностного Vi-антигена и соматических O-антигенов. Кроме общего родоспецифического антигена выделяют видоспецифические соматические антигены – А (у *B. abortus*), М (у *B. melitensis*) и R (у бруцелл, формирующих колонии R-формы). У других видов бруцелл антигены А и М встречаются в разных соотношениях, что учитывается при их идентификации.

Патогенность для животных. Чувствительны к бруцеллезу домашние животные – коровы, овцы, козы, свиньи. Реже болеют олени, лошади, собаки, кошки и др.

Патогенез. Источником и резервуаром инфекции являются преимущественно сельскохозяйственные животные – крупный и мелкий рогатый скот. Больные люди не представляют опасности для заражения окружающих, вследствие выполнения санитарных норм. Причиной эпидемических вспышек у человека наиболее часто становятся *B. melitensis*, спорадические случаи заболевания вызывают *B. abortus* и *B. suis*.

Механизмы передачи – контактный, алиментарный и аспирационный. Пути передачи – прямой контакт, пищевой, воздушно-пылевой. Заражение происходит при употреблении свежих инфицированных молочных продуктов, не подвергавшихся термической обработке, мяса больных животных (пищевой путь), при контакте с больными животными (прямой контакт) и при вдыхании контаминированного аэрозоля (воздушно-пылевой путь).

Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей, конъюнктивы глаза и поврежденные кожные покровы. Бруцеллы обладают высокой инвазивностью и для развития инфекционного заболевания достаточно от 10 до 100 бактериальных клеток. Проникшие в организм бактерии захватываются макрофагами. Находясь внутри фагоцитов, они сохраняют свою жизнеспособность, подавляя ферменты респираторного взрыва и препятствуя фаголизосомальному слиянию. Из входных ворот возбудитель в составе макрофагов попадает в региональные лимфатические узлы, где микроорганизмы размножаются, индуцируя формирование «первичного бруцеллезного комплекса». Преодолевая барьерную функцию лимфоузлов, возбудитель гематогенным путем распространяется по организму, поражая преимущественно органы ретикуло-эндотелиальной системы (печень, селезенка, костный мозг), а также нервную, опорно-двигательную и половую системы, почки, кости, эндокард, где при участии гиперчувствительности замедленного

типа формируются метастатические очаги инфекции – специфические эпителиоидноклеточные гранулемы. Выздоровление сопровождается организацией гранулем – замещением их фиброзной тканью и кальцинатами.

Таблица 18

Дифференциальные свойства видов и биоваров рода *Brucella*

| Виды и биовары | Потребность в CO ₂ | Образование H ₂ S | Рост на средах, содержащих | | Агглютинация монорецепторными сыворотками | | Лизис фагом «Гб» | |
|----------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------|---|---|------------------|----|
| | | | тионин | фуксин | А | М | | |
| <i>B. melitensis</i> | 1 | – | – | + | + | – | + | – |
| | 2 | – | – | + | + | + | – | – |
| | 3 | – | – | + | + | + | + | – |
| <i>B. abortus</i> | 1 | +– | + | – | + | + | – | + |
| | 2 | +– | + | – | – | + | – | + |
| | 3 | +– | + | + | + | + | – | + |
| | 4 | +– | + | – | +– | – | + | + |
| | 5 | – | – | + | + | – | + | + |
| | 6 | – | +– | + | + | + | – | + |
| | 7 | – | +– | + | + | + | + | + |
| | 8 | – | + | + | + | – | + | + |
| <i>B. suis</i> | 1 | – | + | + | – | + | – | – |
| | 2 | – | – | + | – | + | – | – |
| | 3 | – | – | + | + | + | – | – |
| | 4 | – | – | + | + | + | + | – |
| <i>B. ovis</i> | + | – | + | +– | – | – | – | – |
| <i>B. canis</i> | – | – | + | – | – | – | – | – |
| <i>B. neotomae</i> | – | + | – | – | – | + | – | +– |

Незавершенный фагоцитоз и способность бактерий образовывать L-формы под действием антибиотиков обеспечивают возбудителю возможность длительного внутриклеточного пребывания в организме, и обуславливают развитие хронической инфекции. Общая интоксикация организма связана с действием эндотоксина, выделяющегося при гибели бруцелл. Аллергическая реакция, развивающаяся при бруцеллезе, отягощает течение заболевания при повторном заражении.

Длительность инкубационного периода при бруцеллезе может варьировать от нескольких недель до нескольких месяцев. Бруцеллез характеризуется склонностью к хроническому течению. Симптоматика заболевания очень разнообразна и может иметь разную степень выраженности, в связи, с чем в настоящее время выделяют несколько клинических форм бруцеллеза:

1. первично-латентную;
2. остросептическую;
3. первично-хроническая метастатическую;
4. вторично-хроническая метастатическую;
5. вторично-латентную.

Первично-латентная форма характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания, у пациентов отмечается незначительное увеличение лимфоузлов и субфебрильная температура. При остросептической форме отмечается высокая лихорадка (39-40⁰С), генерализованная лимфоаденопатия, отсутствуют очаговые метастатические изменения.

Первично-хронической форма бруцеллеза развивается, в отличие от вторично-хронической, минуя остросептическую форму. Клинические проявления хронических форм практически не отличаются и характеризуются поражением внутренних органов, опорно-двигательного аппарата, мышц, нервной и половой систем.

Наиболее частым проявлением хронического бруцеллеза являются полиартриты и миозиты. Наблюдается деформирование суставов и нарушение подвижности, боли в пораженных мышцах. Каждое новое обострение влечет за собой появление новых очагов поражения. Поражение нервной системы чаще выражается невритами, радикулитами, полиневритами. Реже развиваются, но тяжело протекают энцефалиты, менингоэнцефалиты, менингиты. Образование специфических гранул в половой системе у мужчин сопровождается возникновением орхитов и эпидидимитов, у женщин – сальпингитов, эндометритов, аменореи, бесплодия. Поэтому течение бруцеллеза у беременных женщин сопровождается абортами и мертворождениями.

Механизмы саногенеза. В элиминации возбудителя значительная роль принадлежит цитолитическим Т-лимфоцитам, появление которых обусловлено развитием гиперчувствительности замедленного типа, и антителам, стимулирующим фагоцитоз. Заболевание сопровождается формированием перекрестного иммунитета, для всех представителей бруцелл, который сохраняется около года. Нередки случаи повторного заражения.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются кровь, костный мозг, ликвор, моча, желчь, суставная жидкость, гной, секционный материал.

Микроскопический метод. Световая микроскопия практически не применяется, т.к. малоинформативна, из-за сходства возбудителя с другими патогенами. Реакция иммунофлюоресценции позволяет быстро выявить наличие возбудителя в исследуемом материале, поэтому может быть использована в качестве экспресс-диагностики.

Бактериологический метод является одним из ведущих в диагностике бруцеллеза. Выделенную чистую культуру бруцелл дифференцируют: по способности расти на средах, содержащих красители (фуксин и тионин), по потребности в углекислом газе, агглютинации со специфическими монорецепторными сыворотками и чувствительности к диагностическим бактериофагам (табл. 18).

С помощью ИФА антигены возбудителя бруцеллеза могут быть обнаружены и идентифицированы в объектах внешней среды, пищевых продуктах и биологических объектах. Для обнаружения ДНК бруцелл в исследуемом материале используют ПЦР.

Биологический метод применяется с целью выделения чистой культуры из исследуемого материала, обильно контаминированного сопутствующей микрофлорой. Для этого морским свинкам или белым мышам подкожно в паховую область вводят исследуемый материал. При исследовании крови применяют внутрибрюшинный метод заражения. На 20-30-е сут животных вскрывают из органов (лимфоузлы, печень, селезенка) делают посевы на питательные среды.

Серологический метод. IgM при бруцеллезе появляются на 1-й неделе заболевания, их можно обнаружить методом ИФА. На 2-3 неделе определяются IgG, их титры достигают максимума к 3-му мес и сохраняются в течение всего активного периода заболевания. Выздоровление сопровождается снижением титра антител и полным их исчезновением в течение года. При хронической инфекции в период рецидива отмечается увеличение титров IgM и IgG.

Увеличение титра специфических антител позволяют выявить РА (реакция Райта) РНГА, ИФА.

Реакция Хеддльсона (пластинчатая реакция агглютинации на стекле) используется в качестве скрининговой – для выявления лиц, подлежащих обследованию на бруцеллез.

Аллергологический метод. Проба Бюрне позволяет выявить сенсибилизацию организма к бруцеллезному антигену. С этой целью внутрикожно вводят бруцеллин в дозе

0,1 мл. На месте введения антигена через 24-48 ч в положительном случае появляется отек 2-6 см.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика бруцеллеза состоит из медико-санитарных и ветеринарно-санитарных мероприятий, проводимых в животноводческих районах.

Специфическая профилактика заключается в введении живой вакцины работникам животноводческих хозяйств, неблагополучных по бруцеллезу. Для лечения бруцеллеза применяют убитую бруцеллезную вакцину.

Возбудитель туляремии *Francisella tularensis*

Туляремия – зоонозная природно-очаговая инфекция, с разнообразными путями передачи. Проявляется лихорадкой, выраженной интоксикацией, поражением кожных покровов, лимфоузлов, дыхательных путей, пищеварительного тракта. Разнообразие клинических проявлений зависит от реализации механизмов и путей передачи инфекции.

В настоящее время выделяют три географических подвида возбудителя: неарктический, голарктический и среднеазиатский. На территории Российской Федерации циркулирует голарктический подвид *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*, который отличается умеренной патогенностью в отношении животных и человека. В России выделены две основные зоны с природной очаговостью по туляремии – это северо-запад, юг и юго-восток Европейской части и Западная-Сибирь (Западно-Сибирская низменность, предгорье Алтая и Кузнецкого Алатау).

Морфология. Возбудитель инфекции – представитель семейства *Francisellaceae* – *Francisella tularensis*. Это мелкие грамтрицательные коккобациллы. Жгутиков не имеют, не образуют спор, но синтезируют капсулу.

Тинкториальные свойства. Обычными красителями и по Граму окрашиваются слабо. При окраске по Романовскому-Гимзе приобретают красно-фиолетовый цвет.

Культуральные свойства. *F. tularensis* – факультативный анаэроб, прихотлив к условиям культивирования. Нуждается в аминокислотах (аргинин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, цистин и др.) и ионах Mg^{2+} . Хорошо культивируется в желточном мешке куриного эмбриона и на средах с добавлением цистеина, дефибринированной кроличьей крови и яичного желтка при 37-38⁰С и рН 6,8–7,4. Растет медленно, колонии микроорганизмов обнаруживаются на 2 – 10-е сутки после посева. На кровяных средах образуются мутные блестящие слизистые колонии белого цвета, на среде Мак-Коя появляется рост в виде нежного «шагренового» налета. Образует S- и R-формы. Культура в S-форме обладает вирулентными свойствами, которые по мере диссоциации в R-форму утрачиваются.

Возбудитель туляремии чувствителен к высокой температуре: при 60⁰С погибает через 5-10 мин, при 100⁰С – через 1-2 мин. Длительное время (до 4-9 мес) сохраняется при температуре 0–4⁰С в воде и почве. Губительное воздействие оказывают высушивание, УФ-лучи, дезинфицирующие средства.

Ферментативные свойства выражены слабо. Возбудитель расщепляет глюкозу, мальтозу, маннозу без образования газа, некоторые штаммы ферментируют левулезу и глицерин. Оксидазу не образует. При расщеплении белков выделяет сероводород.

Токсинообразование. Экзотоксинов не синтезирует. При разрушении выделяет эндотоксин.

Антигенная структура представлена соматическим O- и капсульным Vi-антигенами. O-антиген имеет родство с антигенами бруцелл.

Патогенность для животных. Высоковосприимчивыми и высокочувствительными к туляремии являются мышевидные грызуны, ондатры, зайцы, насекомоядные.

Патогенез. Резервуаром инфекции в природе являются вышеперечисленные животные и кровососущие насекомые (клещи, особенно иксодовые; комары, слепни). Больной человек угрозы для заражения окружающих не представляет.

Механизмы передачи – контактный, алиментарный, трансмиссивный и аспирационный. Пути передачи – прямой контакт, водный, пищевой, инокуляционный и воздушно-пылевой. Человек инфицируется при непосредственном контакте с больными животными, их выделениями или трупами больных животных (прямой контакт), а также через зараженную воду и пищевые продукты (водный и алиментарный пути), через укусы инфицированных кровососущих насекомых (инокуляционный путь) или при вдыхании контаминированного воздушно-пылевого аэрозоля (воздушно-пылевой путь).

Возбудитель проникает в макроорганизм через микротравмы кожных покровов и слизистые оболочки. Инфицирующая доза возбудителя для контактного и аэрогенного пути составляет от 10 до 50 жизнеспособных бактерий, в то время как для алиментарного и водного пути заражения эта доза возрастает до 10^8 микробных тел.

В настоящее время, согласно МКБ 10, выделяют следующие формы туляремии:

- ульцеро-глангулярная форма (ранее язвенно-бубонная или кожно-бубонная);
- ангинозно-глангулярная (ангинозно-бубонная);
- окуло-глангулярная (глазо-бубонная);
- легочная (торакальная);
- абдоминальная (кишечная);
- генерализованная.

Развитие той или иной формы туляремии обусловлено способом проникновения возбудителя в макроорганизм. Так, например, при внедрении возбудителя через кожные покровы (контактный и трансмиссивный пути) развивается ульцеро-глангулярная форма, если входными воротами оказывается конъюнктура глаза – окуло-глангулярная, инфицирование водным и алиментарным путем обеспечивает развитие абдоминальной или ангинозно-глангулярной формы, вдыхание инфицированного воздушно-пылевого аэрозоля способствует развитию легочной формы.

Первичная локализация воспалительного процесса отмечается в месте входных ворот, где возбудитель активно размножается. Наличие капсулы дает возможность *F. tularensis* сохранять свою жизнеспособность внутри макрофагов и в их составе проникать в регионарные лимфоузлы. Здесь, благодаря массовому размножению бактерий и незавершенному фагоцитозу, поддерживается воспаление. Часть бактерий погибает, а выделяющийся при этом эндотоксин обеспечивает общую интоксикацию макроорганизма. Если барьерная функция лимфоузлов оказывается несостоятельной, то возбудитель проникает в кровяное русло. Жизнеспособные микроорганизмы, распространяясь гематогенным путем, попадают в различные органы и ткани (наиболее часто в печень, селезенку и легкие). Размножаясь внутри макрофагов, они становятся причиной их гибели. Выделяющиеся при этом флогогены поддерживают воспалительный процесс, в результате которого формируются гранулемы. Они напоминают гранулемы, формирующиеся при туберкулезном процессе, и состоят из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и клеток Пирогова-Лангерганса. Особенно выражен гранулематозный процесс в регионарных лимфоузлах.

Через 2-5 дней после инфицирования появляются признаки общей интоксикации и лихорадки, затем развиваются симптомы, характерные для какой-либо формы туляремии.

Наиболее часто встречается ульцеро-глангулярная (язвенно-бубонная) форма. В месте внедрения возбудителя появляется папула, которая затем превращается в язву с четкими краями. Одновременно появляется лимфоаденопатия. Регионарные лимфоузлы (наиболее часто поражаются подмышечные, паховые и бедренные) увеличиваются и становятся болезненными, формируются бубоны, которые либо медленно рассасываются, либо спонтанно прорываются.

При окуло-глангулярной (глазо-бубонной) туляремии развивается гнойный конъюнктивит с регионарной лимфоаденопатией.

Ангинозно-глангулярная (ангинозно-бубонная) форма характеризуется развитием острого экссудативного или мембранозного фарингита и поражением шейных лимфоузлов.

Если входными воротами является слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (абдоминальная форма), то в кишечнике образуются язвенные очаги и мезентериальная аденопатия. Заболевание сопровождается диареей, интоксикацией, желудочно-кишечными кровотечениями.

Легочная туляремия развивается как первично-легочная или в результате гематогенного заноса при других формах. Заболевание протекает по типу пневмонии с выраженной интоксикацией, лихорадкой, кашлем, одышкой, плевральными болями. Наблюдается увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастенальных лимфоузлов. Нередко формируются бронхоэктазы и абсцессы. Эта форма туляремии сопровождается высоким уровнем летальности.

Генерализованная форма наблюдается у ослабленных пациентов и проявляется высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, отсутствием характерных воспалительных изменений в регионарных лимфоузлах и в месте входных ворот. Генерализованная туляремия осложняется менингитом, менингоэнцефалитом, вторичной пневмонией, возможны перикардит, перитонит, полиартрит, инфекционный психоз.

Механизмы саногенеза. Как и при любом другом инфекционном процессе, вызванном внутриклеточными паразитами, элиминация возбудителя при туляремии осуществляется за счет клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Вместе с тем, развивающаяся гиперчувствительность замедленного типа указывает на ведущую роль клеточного типа иммунного ответа. В ходе инфекции формируется длительный и напряженный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала, в зависимости от поражения, используют пунктат бубона, кровь, отделяемое конъюнктивы, пленка из зева, мокрота, испражнения, секционный материал.

Микроскопический метод. Методом экспресс-диагностики является РИФ, т.к. позволяет обнаружить антигены возбудителя в исследуемом материале. Использование обычной световой микроскопии при туляремии является не информативным.

Бактериологический метод. Выделенную чистую культуру возбудителя идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам. Антигенную структуру устанавливают при помощи РА с лошадиной туляремийной агглютинирующей сыворотки. Современным методом диагностики туляремии является ПЦР.

Биологический метод. При туляремии не всегда удается выделить чистую культуру возбудителя, используя бактериологический метод. Поэтому на начальном этапе диагностики, с целью выделения культуры возбудителя, используют чувствительных лабораторных животных. Животных заражают подкожно или внутрибрюшинно исследуемым материалом от больного. Павших животных вскрывают, из пораженных органов готовят мазки-отпечатки и делают посевы на специальные питательные среды.

Серологический метод. Наличие антител в сыворотке больного удается обнаружить на 10-15-й день заболевания с помощью РА и РНГА. ИФА позволяет выявить антитела к антигенам возбудителя туляремии уже начиная с 6-го дня. Максимальное увеличение титра антител наблюдается к концу 4-7-й недели, поэтому РА, РНГА и ИФА используют как для ранней, так и для ретроспективной диагностики туляремии.

Аллергологический метод позволяет выявить повышенную чувствительность макроорганизма к возбудителю туляремии уже с 3-5 суток инфекционного процесса. С этой целью проводят накожную или внутрикожную пробу с тулярином.

Профилактика и лечение. Меры неспецифической профилактики заключаются в осуществлении контроля над природными очагами инфекции, эпизоотической и эпидемической ситуацией в них.

Специфическая профилактика осуществляется с помощью живой вакцины. Вакцинированию подлежит население, проживающее на территории природного очага туляремии, а также люди, подверженные инфицированию по роду своей деятельности.

Возбудитель коклюша *Bordetella pertusis*

Коклюш – острое инфекционное заболевание, сопровождающееся поражением респираторного тракта и приступами спазматического кашля. Возбудитель инфекции – *Bordetella pertusis*, относится к семейству Alcaligenaceae. Кроме *B. pertusis* род бордетелл включает в себя еще три вида: *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. holmesii*, *B. hinzii*. Первые два вида патогенны для человека и являются причиной паракоклюша и септического бронхита. *B. avium* и *B. hinzii* поражает птиц.

Морфология. *B. pertusis* представляют собой мелкие неподвижные аспорогенные коккобациллы, могут образовывать тонкую нежную капсулу.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашиваются отрицательно.

Культуральные свойства. Возбудитель коклюша довольно прихотлив. Капнофилен, поэтому хорошо растет в атмосфере, обогащенной углекислым газом (5-7% CO₂). Выращивают *B. pertusis* только на специальных средах, содержащих активированный уголь или ионообменные смолы. Наличие сорбента в питательных средах обусловлено высокой чувствительностью к токсическому действию продуктов собственного метаболизма – ненасыщенным жирным кислотам, сульфидам, перекисям. Коклюшные бактерии обычно культивируют на КУА (казеиново-угольный агар), картофельно-глицериновом агаре Борде, кровяном агаре при 37⁰С. Через 2-3 дня на агаре появляются мелкие, блестящие, влажные, выпуклые колонии, сероватого цвета напоминающие «капельки ртути», на кровяном агаре образуется незначительная зона гемолиза. Способность бордетелл изменять свои культуральные свойства нашла отражение в смене фаз с I по IV. Бактерии I фазы мноморфны, на плотных питательных средах образуют колонии S-типа, вирулентны и выделяются в катаральном периоде заболевания. Фазы II и III являются промежуточными, бактерии на этом этапе характеризуются полиморфностью; они образуют более крупные, плоские, слизистые колонии. Бактерии четвертой фазы отличаются авирулентностью, полиморфизмом, способностью образовывать крупные (до 3 мм) колонии R-формы с желтым или зеленым пигментом.

Таблица 19

Дифференциальные признаки патогенных для человека видов рода *Bordetella*

| Признак | <i>B. pertusis</i> | <i>B. parapertussis</i> | <i>B. bronchiseptica</i> |
|--|--------------------|-------------------------|--------------------------|
| рост на МПА | – | + | + |
| рост на агаре с тирозином | – | + | + |
| подвижность | – | – | + |
| уреаза | – | + | + |
| оксидаза | + | – | + |
| агглютинация адсорбированными сыворотками к антигенам: | | | |
| 1 | + | – | – |
| 12 | – | – | + |
| 14 | – | + | – |

Ферментативные свойства коклюшных бактерий не выражены. Они не расщепляют белки и углеводы, не разлагают мочевины, не восстанавливают нитраты в нитриты, образуют каталазу.

Токсинообразование. Возбудитель коклюша синтезирует термолабильный и термостабильный токсины, аденилатциклазный и трахеальный токсины. Термолабильный или дермонекротоксин индуцирует воспаление в респираторном тракте, вызывая спазм артериол, приводит к развитию ишемии и некроза. Термостабильный токсин (коклюшный токсин, Ptx) обладает гистаминсенсibiliзирующей и лимфоцитозстимулирующей активностью. Считают, что приступы пароксизмального кашля обусловлены действием этого токсина, поэтому его называют пертуссигеном. Он блокирует аденилатциклазу, что приводит к накоплению цАМФ в клетках различных тканей и извращению их функций. Действие аденилатциклазного гемолизина направлено на подавление фагоцитоза. Функция этого токсина также связана с переводом АТФ в цАМФ. Трахеальный цитотоксин – фрагмент пептидогликана клеточной стенки, является индуктором синтеза медиаторов воспаления и постоянно выделяется возбудителем коклюша в окружающую среду. Оказывает повреждающее воздействие на мерцательный эпителий.

Антигенная структура. Антигены бордетелл – агглютинины, обладают протективными свойствами и обозначаются цифрами от 1 до 14. Общим для представителей всего рода бордетелл является 7-й антиген, 1-й антиген видовой для *B. pertussis*, 14-й – для *B. parapertussis*, 12-й – для *B. bronchiseptica*. Остальные в разных комбинациях встречаются у представителей рода. Выделяют четыре серотипа возбудителя коклюша. Серотипы 1, 2, 0 и 1, 0, 3 чаще выделяют от привитых, больных легкими и атипичными формами заболевания, серотип 1, 2, 3 от непривитых, больных тяжелыми и среднетяжелыми формами. Серотип 1, 0, 3 наименее вирулентен и в настоящее время встречается наиболее часто (93%). До 1960 года преобладал наиболее вирулентный серотип 1, 2, 3.

Патогенность для животных. Животные в естественных условиях не восприимчивы к коклюшным бактериям. Не удается воспроизвести типичную коклюшную инфекцию у животных и в эксперименте, даже при инокуляции живых бактерий в трахею.

Патогенез. Коклюш – типичное антропонозное заболевание, с выраженной сезонностью. Наиболее часто заболевание регистрируется в осенне-зимний период, особенно в ноябре-декабре. Источником инфекции являются больные типичными и атипичными формами коклюша. Опасность для окружающих больные представляют уже с первого дня заболевания. Период контагиозности длится до 25-ого дня болезни. Механизм передачи – аспирационный. Инфекция передается воздушно-капельным путем, при длительном и тесном контакте с больным. Входными воротами является слизистая оболочка респираторного тракта. Адгезия возбудителя на мерцательном эпителии, осуществляется за счет филаментозного гемагглютинина, пертактина (белки наружной мембраны) и фимбрий. Распространяясь бронхогенным путем, возбудитель достигает бронхиол и альвеол, но в кровь не проникает. Успешное закрепление и колонизация обеспечивают благоприятные условия для проявления токсигенных свойств коклюшных бактерий. Именно токсины определяют патогенез этой инфекции.

Аденилатциклазный гемолизин подавляет неспецифическую защиту хозяина. Трахеальный цитотоксин, дермонекротоксин и коклюшный токсин повреждают мерцательный эпителий и поддерживают воспаление в респираторном тракте. Коклюшный токсин нарушает кальциевый гомеостаз и оказывает выраженное влияние на дыхательную, сосудистую, нервную и иммунную системы. Под действием Ptx изменяются многие клеточные функции, приводящие к спазму бронхов и повышению тонуса периферических сосудов, генерализованному сосудистому спазму и гипертензии. Механизм действия Ptx направлен на G-белки, которые располагаются на мембране клеток хозяина и являются регуляторами аденилатциклазной активности. Под влиянием

коклюшного токсина повышается уровень цАМФ, в результате чего АТФ активно распадается. Нарушается проницаемость клеточных мембран и ионизированный кальций высвобождается из внутриклеточных депо, что в свою очередь приводит к нарушению функций клеток различных органов и систем. Так, например, вследствие повышения проницаемости сосудов и развития микроциркуляторных расстройств появляются отеки, изменение чувствительности барорецепторов дуги аорты влечет за собой увеличение частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, Ptx подавляет фагоцитоз, способствует повышению уровня IgE и развитию сенсibilизации, угнетает все популяции клеток крови. Особенно выраженное воздействие оказывает коклюшный токсин на лимфоцитарный росток, вызывая длительный лимфоцитоз (в основном за счет низкодифференцированных и незрелых лимфоцитов). Наиболее чувствительными к действию коклюшного токсина оказываются Т-лимфоциты, снижение их числа обуславливает развитие вторичного иммунодефицита. Нарушение регуляции ионов кальция повышает возбудимость нервных клеток. Длительное раздражение афферентных волокон блуждающего нерва приводит к формированию застойного очага возбуждения в дыхательном центре, следствием чего является характерный кашель. Причиной приступов судорожного кашля, могут стать даже неспецифические раздражители (болевые, тактильные и др.).

Инкубационный период длится от 3 до 14 дней, в продромальном периоде (занимает 7-14 дней) единственным симптомом является постепенно усиливающийся сухой кашель. Затем наступает спазматический период, который длится в течение 4-6 недель. Пароксизмы характеризуются кашлевыми толчками, следующими друг за другом на выдохе. Приступ длится несколько минут и нередко заканчивается рвотой или отхождением густой вязкой мокроты. Больной коклюшем имеет характерный вид: одутловатое и пастозное лицо, субконъюнктивальные кровоизлияния, петехиальная сыпь на лице и шее, надрыв или язвочка уздечки языка. Во время приступа кожные вены лица, шеи и головы набухают, появляется цианоз носогубного треугольника, отмечается слезотечение. На второй неделе судорожного периода приступы кашля возникают чаще и протекают значительно тяжелее. Нередко приступы заканчиваются рвотой. На 3-й неделе появляются специфические осложнения, связанные с поражением бронхолегочной системы (бронхопневмония, ателектаз легкого), нарушением ритма дыхания (апноэ). Отмечаются нарушения мозгового кровообращения (кровоизлияния в головной и спинной мозг), возможно выпадение слизистой оболочки прямой кишки, появление грыжи (пупочной или паховой), энцефалопатии. На 4-й неделе судорожного периода часто присоединяется вторичная инфекция, обусловленная дефицитом Т-звена иммунитета. Период реконвалесценции характеризуется стиханием клинических симптомов: постепенно приступы кашля становятся реже и легче, исчезает типичность кашля. Выздоровление длится до 6 месяцев.

У детей раннего возраста имеются особенности течения коклюша. Инкубационный и продромальный периоды сокращаются, а судорожный увеличивается до 60 дней. В силу структурно-функциональной несостоятельности дыхательной и нервной систем инфекция протекает тяжело, часто развиваются осложнения, угрожающие жизни, выраженный иммунодефицит. Нередко после перенесенного заболевания формируются хронические бронхолегочные заболевания, задержка психомоторного развития, неврозы, слепота, глухота, параличи. Возможен летальный исход.

Механизмы саногенеза. Основным эффектором саногенеза являются антитела, принимающие участие в иммунном лизисе и фагоцитозе бактерий, и нейтрализующие токсины. В ходе инфекции формируется стойкий иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В начале заболевания (катаральный и в первые две недели спазматического периода) материалом для исследования является отделяемое слизистой оболочки носоглотки, в более поздний период – сыворотка крови. Эффективная диагностика достигается сочетанием методов определения антигенов и антител. На

ранних сроках заболевания используют бактериологический метод в сочетании с ИФА (для выявления антигенов) и/или ПЦР. С помощью РИФ и латексной микроагглютинации выявляют антигены коклюшной палочки в слизи с задней стенки глотки. На поздних сроках выявляют антитела к возбудителю.

Микроскопический метод. Иммерсионная микроскопия при коклюшной инфекции не применяется, поскольку не информативна, однако иммунофлюоресцентный метод позволяет выявить возбудитель в носоглоточной слизи даже на 4-5 неделе заболевания. Из-за возможных ложноположительных результатов метод применяется как дополнительный.

Бактериологический метод. Слизь забирают специальным тампоном через нос или через зев. Широкое применение получил метод кашлевых пластин: во время приступа больному подставляют вертикально открытую чашку со средой на расстоянии 5-10 см от полости рта и носа, чтобы уловить 5-6 кашлевых толчков. Материал засевают на специальные питательные среды (картофельно-глицериновый с добавлением крови, КУА). Выделенную чистую культуру идентифицируют с помощью дифференциальных признаков (таб. 19). Серотипирование проводят путем РА на стекле с использованием моновалентной адсорбированной агглютинирующей сыворотки.

Высококчувствительным методом является полимеразная цепная реакция, которая позволяет выявить ДНК возбудителя в носоглоточной слизи. Материал для этого метода лучше всего забирать путем аспирации носоглоточной слизи. Антигены *B. pertussis* можно обнаружить в клиническом материале, используя ИФА.

Биологический метод не применяется.

Серологический метод основан на определении уровня специфических антител к антигенам возбудителя с помощью ИФА и может использоваться только с 4-й недели заболевания. Особую значимость этот метод приобретает при отсутствии выраженных клинических проявлений инфекции. Выявление IgM и IgA (без исследования парных сывороток) свидетельствует о наличии острой инфекции. Увеличение титра IgG антител к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинину и IgA к филаментозному гемагглютинину *B. pertussis* также подтверждает наличие коклюша. Для ретроспективной диагностики исследуют парные сыворотки, взятые в начале катарального периода и в период выздоровления (примерно через месяц). Титры антител определяют в ИФА и РА.

Аллергологический метод не используется.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика коклюша обеспечивается изоляцией больных, наблюдением и обследованием контактных лиц.

Специфическая профилактика заключается в создании приобретенного искусственного активного иммунитета. Вакцинация против коклюша введена в национальный календарь прививок. В настоящее время с целью иммунизации применяют комбинированные дифтерийно-столбнячно-цельноклеточные коклюшные вакцины (АКДС) или дифтерийно-столбнячно-бесклеточные коклюшные вакцины (АаКДС). Бесклеточные вакцины содержат коклюшный токсин в отдельности или в комплексе с другими антигенами *B. pertussis* (филаментозный гемагглютинин, пертактин, агглютиногены фимбрий). В РФ используется отечественная цельноклеточная вакцина АКДС, французская «Тетракок» (содержит АКДС и инактивированную вакцину для профилактики полиомиелита), бесклеточная английская комбинированная вакцина «Инфанрикс» (содержит дифтерийный и столбнячный анатоксины и три антигена *B. pertussis*: коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин и пертактин). Регистрацию проходят отечественная вакцина «Бубо-Кок» и английская вакцина «Тританрикс НВ», включающие в себя АКДС и вакцину против гепатита В.

Возбудитель сибирской язвы ***Bacillus anthracis***

Сибирская язва – зооантропонозная инфекция, относящаяся к группе «Особо опасных инфекций». Возбудитель – *Bacillus anthracis*, представитель семейства *Bacillaceae*, поражает преимущественно наружные покровы, может вызывать генерализованную форму.

Морфология. Крупная (1-1,5×5-8 мкм) неподвижная спорообразующая палочка в мазках располагается цепочками. Образует полипептидную капсулу. В окрашенных препаратах из питательных сред имеет вид бамбуковой трости, из-за прямых как бы обрубленных концов.

Тинкториальные свойства. Возбудитель хорошо воспринимает основные анилиновые красители. По Граму окрашивается положительно. При окраске по Романовскому – Гимзе вокруг синей палочки можно обнаружить розовую капсулу. Споры обнаруживают при окраске по Ожешко или по Пешкову.

Культуральные свойства. *B. anthracis* – аэроб или факультативный анаэроб, неприхотлив к условиям культивирования и хорошо растет на обычных питательных средах при 37-38⁰ С, при рН 7,2-7,6. На плотных питательных средах образует крупные колонии R-формы с плотным центром, бахромчатый край колоний напоминает «львиную гриву» или сплетенные нити. В жидких питательных средах наблюдается придонный рост в виде комочка ваты, бульон остается прозрачным. При выращивании на кровяном агаре зона гемолиза обычно не образуется. При посеве уколом в столбик желатина наблюдается рост в виде елочки, опрокинутой вниз верхушкой. На средах с пенициллином сибирезвенные бациллы утрачивают клеточную стенку, превращаясь в протопласты, которые в мазках располагаются цепочкой, образуя «жемчужное ожерелье». В организме животных и человека, а также на средах содержащих кровь или сыворотку бациллы сибирской язвы синтезируют полипептидную капсулу. На искусственных питательных средах, а также в окружающей среде при доступе свободного кислорода в центре палочки формируется овальная спора.

Вегетативные формы *B. anthracis* чувствительны к высокой температуре (гибнут в течение 1 мин при 75⁰С) и дезинфицирующим веществам в обычных концентрациях (раствор сулемы, формальдегида, хлора). Споровые формы возбудителя погибают при температуре 110⁰С через 5 – 10 мин, в воде и почве сохраняют жизнеспособность десятки лет.

Ферментативные свойства. *B. anthracis* обладает выраженными протеолитическими свойствами – разжижает желатин, гидролизует крахмал, казеин. Углеводы (глюкозу, сахарозу, фруктозу, мальтозу, инулин, трегалозу, декстрин) ферментирует до кислоты. Индол не выделяет, образование сероводорода является непостоянным признаком.

Токсинообразование. *B. anthracis* синтезирует трехсоставной экзотоксин, который вызывает нарушение клеточного обмена. Информация о его синтезе кодируется тремя генами, входящими в состав плазмиды рХ01. Первый ген *pag* кодирует субъединицу В – протективный антиген, второй ген *суа* отвечает за выработку субъединицы А1 – отечного фактора, а ген *lef* кодирует летальный фактор или субъединицу А2. Протективный антиген (обладает иммуногенными свойствами) связывается с рецепторами АТХ (*anthrax toxin receptor*), находящимися, прежде всего, на поверхности макрофагов. Затем, под действием мембранной протеазы протективный антиген расщепляется и превращается в гептамер, который формирует своеобразный трансмембранный канал. Гептамер, поочередно связываясь с отечным (А1) или летальным (А2) компонентом, образует соответствующий токсин и путем эндоцитоза проникает в клетку, где проявляет свои свойства.

Отечный фактор – кальмодулинзависимая аденилатциклаза активирует образование цАМФ, обеспечивает повышение проницаемости капилляров и развитие

дермонекротической реакции. Летальный токсин – металлопротеаза или «мышинный» токсин, вызывает апоптоз и некроз клеток.

Антигенная структура возбудителя представлена групповым и видовым антигенами. Групповой соматический антиген имеет полисахаридную природу, термостабилен и обнаруживается в реакции термопреципитации по Асколи. Видовой капсульный антиген образован полипептидами, соединенными с молекулами D-глутаминовой кислоты. Видоспецифическими свойствами антигена обладает и сибиреязвенный токсин.

Патогенность для животных. В естественных условиях к возбудителю восприимчивы крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, лошади, верблюды, олени. Резервуаром возбудителя в природе является почва, куда попадают испражнения, моча и трупы больных животных. В почве *B. anthracis* образует термоустойчивые споры. Животные заражаются при употреблении кормов или воды, обсемененных спорами. Инфекция может передаваться и трансмиссивным путем, через укусы мух-жигалок и слепней.

В лабораторных условиях к сибирской язве восприимчивы белые мыши, морские свинки, кролики, сирийские хомячки, обезьяны.

Патогенез. Источник инфекции – больные животные. Механизмы передачи – контактный, алиментарный, трансмиссивный и аспирационный. Пути передачи – прямой контакт, контактно-бытовой, пищевой, инокуляционный, воздушно-пылевой. Факторами передачи являются зараженная почва, инфицированные предметы ухода за животными, продукты животноводства, животное сырье и изделия, изготовленные из него. Человек чаще заражается при непосредственном контакте с больным животным, реже при употреблении инфицированных продуктов питания, или при вдыхании спор. Входными воротами являются поврежденные участки кожи, слизистые оболочки кишечного тракта и дыхательных путей.

Основными факторами вирулентности *B. anthracis* являются капсула и экзотоксин. Инвазивность возбудителя обусловлена наличием полипептидной капсулы, которая препятствует опсонизации и фагоцитозу, а также обеспечивает фиксацию бактерий на клетках макроорганизма. Способность вырабатывать капсулу отличает вирулентные штаммы *B. anthracis* от авирулентных и зависит от наличия плазмиды патогенности pX02. Характерные для сибирской язвы отек и некроз тканей, связаны с действием отечного и летального токсинов. Они подавляют фагоцитарную активность лейкоцитов, инактивируют кислородзависимые механизмы бактерицидности, индуцируя незавершенный фагоцитоз и гибель макрофагов. Поврежденные макрофаги становятся источником мощных медиаторов воспаления, которые в свою очередь дестабилизируют свертывающую систему крови и способствуют развитию септического шока.

В зависимости от входных ворот выделяют кожную, кишечную и легочную формы сибирской язвы.

На кожную (локализованную) форму приходится до 98% всех случаев инфицирования. Заражение происходит при попадании вегетативных или споровых форм возбудителя в поврежденные участки кожи чаще верхних конечностей, реже головы, туловища, нижних конечностей. После прорастания спор *B. anthracis* размножается сначала в месте входных ворот, а затем проникает в регионарные лимфоузлы. Выраженная антифагоцитарная активность возбудителя позволяет ему беспрепятственно размножаться, продуцируя мощный экзотоксин. В случае прорыва возбудителя в кровь развивается септицемия. Клинически кожная форма сибирской язвы проявляется через 2-8 дней после инфицирования. В месте внедрения возбудителя появляется папула, которая затем превращается в везикулу. Через некоторое время везикула самопроизвольно вскрывается и на ее месте образуется сибиреязвенный карбункул – очаг геморрагического некроза, покрытый струпом почти черного цвета (отсюда другое название болезни – углевик, от греч. anthrax – уголь). Вокруг карбункула формируются дочерние пустулы,

развивается выраженный отек, гиперемия мягких тканей и регионарный лимфаденит. Характерной особенностью карбункула является его безболезненность. При кожной форме сибирской язвы назначение антимикробной терапии позволяет снизить летальность с 20 до 1%.

Легочная форма развивается при ингаляционном поступлении спор *B. anthracis* в макроорганизм. Основная масса спор удаляется из дыхательных путей благодаря мукоцилиарному клиренсу. Оставшиеся споры захватываются альвеолярными макрофагами и транспортируются в трахеобронхиальные и медиастинальные лимфоузлы, где, превращаясь в вегетативные формы, возбудитель активно размножается. Продукция токсинов приводит к развитию характерных для сибирской язвы изменений: отек, некроз, геморрагии. Поражение ткани легкого, трахеи и бронхов при сибирской язве является вторичным. Некроз лимфатических узлов способствует проникновению возбудителя в кровяное русло и развитию сепсиса. Распространяясь гематогенным путем, возбудитель проникает в различные органы и системы, вызывая там характерные изменения. Инкубационный период при легочной форме обычно длится от 3 до 6 дней. Продромальный период (1–3 дня) характеризуется развитием неспецифических симптомов – головной болью, лихорадкой, общей слабостью, гриппоподобным синдромом. Состояние больных резко ухудшается, появляются признаки бронхопневмонии. Больные погибают на 2–3 день от токсико-септического шока. Летальность составляет 100% без лечения, на фоне антимикробной терапии начатой позднее 48 часов после появления первых клинических симптомов – 95%.

Алиментарный путь инфицирования определяет развитие кишечной формы инфекции. При этом слизистые оболочки кишечного тракта должны иметь повреждения, а мясо должно содержать большое количество спор. Споры проникают в подслизистую оболочку кишечника и прорастают в месте входных ворот или захватываются макрофагами, и переносятся в регионарные лимфоузлы. Размножение возбудителя сопровождается воспалительными изменениями, обуславливающими развитие неспецифических симптомов острого инфекционного гастроэнтерита или энтероколита. Кровоизлияния и некроз, образующиеся под действием сибирезывенного экзотоксина, способствуют развитию сепсиса. Инкубационный период при кишечной форме составляет 1-7 дней, от момента проявления первых клинических симптомов до гибели пациента проходит от 2 до 5 сут. Летальность достигает 60%.

Любая форма сибирезывенной инфекции может закончиться развитием септицемии и септикопиемии, характеризующейся геморрагическими и некротическими изменениями во многих органах и тканях. Генерализация процесса при кожной и легочной форме в половине случаев приводит к развитию сибирезывенного менингита. Проникновение возбудителя в кровь в больших количествах вызывает развитие токсико-септического шока, вследствие высвобождения медиаторов воспаления из поврежденных макрофагов.

Механизмы саногенеза. Активное участие в освобождении макроорганизма от возбудителя принимают фагоциты, нейтрализующие антитела и сенсibilизированные лимфоциты. В ходе инфекционного процесса развивается гиперчувствительность замедленного типа. Перенесенная инфекция оставляет длительный напряженный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В качестве исследуемого материала используют отделяемое язвенного дефекта из-под некротического струпа или содержимое везикул, плевральный пунктат, мокроту, рвотные массы, испражнения, кровь, ликвор, секционный материал.

Микроскопический метод позволяет обнаружить бациллы сибирской язвы в исследуемом материале. Мазки, приготовленные из клинического материала, окрашивают по Граму или по Романовскому – Гимзе (с целью обнаружения капсул).

Бактериологический метод является основным в микробиологической диагностике сибирской язвы. Выделенную чистую культуру идентифицируют по морфологическим,

тинкториальным, культуральным свойствам. Тестируют на: подвижность (*B. anthracis* всегда неподвижна), капсулообразование (образует капсулы на сывороточных средах и в макроорганизме), отсутствие гемолитической активности (не вызывает гемолиза на агаре с 5% крови кролика), лизабельность специфическим сибиреязвенным фагом, способность образовывать шарообразные клетки на среде с пенициллином («жемчужное ожерелье»). Использование РИФ позволяет с помощью люминесцирующих сибиреязвенных антител выявить капсулу возбудителя в мазках из исследуемого материала. Соматический антиген может быть обнаружен в реакции термопреципитации по Асколи в шерсти, коже животных и секционном материале. ДНК возбудителя может быть обнаружена методом ПЦР.

Серологический метод. С помощью ИФА выявляют наличие специфических антител (Ig G) к протективному антигену *B. anthracis*, а также нарастание титра антител к летальному токсину методом парных сывороток. Определение уровня нейтрализующих антител (TNA-test) также дает ценную информацию для постановки серологического диагноза.

Биологический метод используется для определения вирулентности выделенной чистой культуры возбудителя, путем подкожного заражения кроликов. Животные погибают на 2-3 сутки от явлений септицемии.

Аллергологический метод. Внутрикожное введение антраксина в дозе 0,1 мл позволяет выявить сенсибилизацию организма к возбудителю.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика заключается в проведении санитарно-гигиенических и ветеринарно-санитарных мероприятий в неблагополучных по сибирской язве пунктах при заготовке, хранении, переработке животного сырья, своевременной диагностики сибирской язвы у людей и животных, изоляции и лечения, обезвреживании трупов павших животных, проведении дезинфекции в очаге, обследовании эпизоотического и эпидемического очага инфекции, санитарно-просветительской работы среди населения.

Специфическая профилактика проводится живой сибиреязвенной вакциной, содержащей взвесь живых спор авирулентных бескапсульных бактерий сибирской язвы или живой комбинированной сибиреязвенной вакциной, содержащей вакцинный штамм СТИ-1 и сибиреязвенный протективный антиген. Вакцинация обеспечивает развитие иммунитета в течение 1-го года. Введению вакцины подлежат животные и люди, потенциально подверженные заражению по роду своей деятельности или находящиеся в эпидочаге.

В настоящее время существуют химическая (содержит протективный антиген) и комбинированные (готовятся на основе спор и протективного антигена) вакцины, ведутся разработки по созданию рекомбинантных вакцин. Для специфического лечения и экстренной профилактики применяют иммуноглобулин противосибиреязвенный.

Патогенные клостридии

Возбудители газовой анаэробной инфекции

Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium fallax*, *Clostridium sporogenes

Газовая анаэробная инфекция – полимикробное заболевание, возникающее после глубоко проникающих ранений мышц и других тканей в условиях загрязнения раны патогенными клостридиями и сопровождающееся интоксикацией, развитием отека и гангрены в месте ранения.

Впервые заболевание описал в 1562 г А. Паре. Анализ условий, способствующих распространению заболевания, дал Н.И. Пирогов в 1864 г.

В возникновении и развитии заболевания принимают участие несколько видов клостридий, принадлежащие к семейству Clostridiaceae: *C. perfringens*, *C. novyi*, *C.*

septicum, *C. histolyticum*, *C. sordellii*, *C. fallax*, *C. sporogenes*. *C. difficile* является возбудителем псевдомембранозных колитов.

Основным возбудителем заболевания является *C. perfringens*, вызывающая 70- 80 % газовой анаэробной инфекции.

C. perfringens

Морфология. Крупная палочка с обрубленными под прямым углом концами размером 3–9 x 1,3 мкм. Жгутиков не имеет. Овальная спора располагается в клетке субтерминально или центрально. В организме животных и человека, а также при культивировании на питательной среде с сывороткой образует капсулу.

Тинкториальные свойства. Окрашивается всеми анилиновыми красителями. Грамположительна. В старых культурах грамотрицательна.

Культуральные свойства. Анаэроб, но может развиваться в присутствии небольшого количества кислорода. Температурный оптимум для роста 45 °С. Растет на кровяном агаре Цейслера, среде Китта-Тароцци, Вильсона – Блера, бензидиновом агаре. На твердых питательных средах образует колонии типов S, R, M (слизистые колонии). На кровяном агаре - S колонии сероватые с плотным возвышением в центре и зоной гемолиза. В высоком столбике агара колонии имеют вид комочков ваты или чечевичек. На жидких питательных средах микроорганизм вызывает диффузное помутнение с обильным газообразованием.

Ферментативная активность. Проявляет выраженную сахаролитическую и протеолитическую активность (табл. 20).

Токсинообразование. *C. perfringens* характеризуется высокой инвазивностью и токсигенностью. Главным фактором патогенности является экзотоксин сложного состава. Различают следующие фракции токсина:

α -токсин (лецитиназа C) – имеет наибольшее значение и его продуцируют все серовары *C. perfringens*, но в большей степени серовар А. Обладает лецитиназным, дермонекротическим, гемолитическим, летальным действием;

β -токсин продуцируют клостридии сероваров В и С. Характеризуется некротизирующим, летальным действием;

δ -токсин продуцируют серовары В и С. Проявляет гемолитическое и летальное действие;

θ -токсин – основным продуцентом является серовар С. Клостридии сероваров А, В, D, Е синтезируют его в меньшей степени. Характеризуется дермонекротическим, гемолитическим и летальным действием;

ϵ -токсин продуцируют клостридии сероваров В и D. Проявляет дермонекротическое и летальное действие;

ζ -токсин синтезируют бактерии серовара Е. Характеризуется дермонекротическим и летальным действием;

К-токсин (коллагеназа и желатиназа) продуцируют серовары А, С, Е и некоторые штаммы типа D. Оказывает некротическое и летальное действие с сильными протеолитическими свойствами. Разрушает ретикулярную ткань мышц и коллагеновые волокна соединительной ткани;

λ -токсин (протеиназа) действует подобно фибринолизину, характеризуется некротическим действием;

μ -токсин (гиалуронидаза) разрушает гиалуроновую кислоту и повышает проницаемость тканей;

ν -токсин (ДНКаза) расщепляет нуклеиновые кислоты и нарушает реакции белкового синтеза.

Энтеротоксин продуцируют клостридии сероваров А, С, D, F. Является протеином и образуется при споруляции бактерий в толстом кишечнике. *C. perfringens* серовара D синтезирует энтеротоксин в виде неактивного протоксина, активация которого осуществляется протеиназой. Вызывает пищевые токсикоинфекции.

Антигенная структура. По антигенным свойствам продуцируемых экзотоксинов *C. perfringens* выделяют 6 сероваров А, В, С, D, Е, F. Серовар А включает подсеровары идентифицируемые в РА и является основным возбудителем газовой анаэробной инфекции у людей.

Патогенность для животных. К клостридиям газовой анаэробной инфекции восприимчивы домашние и лабораторные животные. Особенно чувствительны морские свинки, кролики, мыши. При заражении животных наблюдается распад мышечной ткани, кровянистый экссудат, пузырьки газа в подкожной клетчатке.

C. novyi

Морфология. Наиболее крупная полиморфная прямая или слегка изогнутая палочка с закругленными концами, размером 10 – 22 x 1-2,5 мкм. Нередко располагается в виде цепочек из 2 – 5 клеток. Перитрих. Овальные или круглые споры располагаются субтерминально или центрально. Капсулы не образует.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. На плотных питательных средах образует круглые полупрозрачные колонии с зернистой поверхностью и неровными краями. На кровяном агаре - серые шероховатые колонии с приподнятым центром и зоной гемолиза. На жидких питательных средах вызывает легкое помутнение с большим осадком. В столбике агара колонии имеют вид комочков ваты или двояковыпуклой линзы.

Ферментативные свойства. Характеризуется слабой сахаролитической и протеолитической активностью (табл. 20).

Токсинообразование. Продуцирует сильный экзотоксин сложного состава:

α-токсин продуцируют серовары А и В. Обладает некротическим и летальным действием;

β-токсин (лецитиназа С) синтезируется сероваром В и характеризуется лецитиназным, некротическим, гемолитическим и летальным действием;

δ-токсин продуцируется сероваром А и проявляет гемолитическую и летальную активность;

Υ-токсин продуцируют серовары А и С. Характеризуется некротическим, гемолитическим и летальным действием.

Антигенная структура. Содержат О - и Н- антигены. По Н – антигену различают три основных серовара А, В, С. В патологии человека значение имеют бактерии типов А и В, продуцирующие различные по свойствам экзотоксины.

Патогенность для животных. К данному виду клостридий газовой анаэробной инфекции чувствительны некоторые домашние животные, а также морские свинки, кролики, белые мыши.

C. septicum

Морфология. Тонкая полиморфная палочка, размерами 3–14 x 1–1,5 мкм. В тканях образует нити, длиной до 500 мкм, в культурах – цепочки. Перитрих. Овальные споры располагаются субтерминально или центрально. Не имеет капсулы.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Анаэроб, но сохраняет жизнеспособность при доступе кислорода в течение 10 ч. На плотных питательных средах образует блестящие полупрозрачные колонии R типа, имеющие тонкие многочисленные отростки. На кровяном агаре колонии окружены зоной гемолиза. На жидких средах вызывает диффузное помутнение с обильным газообразованием. В высоком столбике агара от уплотненного центра колонии отходят нити.

Ферментативные свойства. Характеризуется слабой сахаролитической и протеолитической активностью (табл. 20).

Токсинообразование. Продуцирует сложный по составу экзотоксин:

α-токсин обладает некротическим, гемолитическим, летальным действием;

β-токсин, обладающий свойствами ДНКазы;

Υ–токсин (гиалуронидаза), разрушает гиалуроновую кислоту;

δ–токсин проявляет свойства гемолизина.

Антигенная структура. Имеют O - и H- антигены. На основании H-антигена различают 6 сероваров, продуцирующих однородный токсин.

Патогенность для животных. Бактерии патогенны для домашних, диких травоядных, а также лабораторных животных.

C. histolyticum

Морфология. Небольшая прямая палочка размером 1,6 – 3,1 x 0,6 – 1,0 мкм. В мазках образует цепочки. Капсулы не имеет. Перитрих. Подвижна в молодых культурах, клетки из старых культур неподвижны. Также известны изначально неподвижные штаммы. Овальные споры располагаются субтерминально. В аэробных условиях споры не образуются.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Анаэроб, но сохраняет жизнеспособность в аэробных условиях. В условиях аэробноза растет плохо, не образует спор. В анаэробных условиях колонии полусферические, прозрачные с ровными краями, на кровяном агаре имеют зону гемолиза. В жидких средах вызывает диффузное помутнение без газа. В высоком столбике агара неподвижные штаммы образуют колонии в виде мелких пушинок, подвижные – в виде чечевичек. На жидких средах вызывает диффузное помутнение с протеолизом кусочков мяса или печени на дне пробирки.

Ферментативные свойства. Проявляют выраженные протеолитические свойства, но углеводы не ферментируют (табл. 20).

Токсинообразование. Продуцирует экзотоксин:

α–токсин – основной токсин, оказывающий некротическое и летальное действие;

β–токсин (коллагеназа) расщепляющий желатину;

Υ– и θ–токсины, расщепляющие желатину, азоколл, казеин;

ε–токсин проявляет кислород зависимую гемолитическую активность.

Патогенность для животных. Бактерии патогенны для домашних и лабораторных животных. При заражении животных происходит протеолиз тканей с обнажением костей и отпаданием конечности. Внутривенное введение вызывает быструю смерть животных.

У человека *C. histolyticum* редко вызывают газовую гангрену, обычно в ассоциациях с другими клостридиями.

C. sordellii

Морфология. Толстая палочка, размером 3,0 – 4,5 x 1,1- 1,6 мкм, иногда образует цепочки из 3-4 клеток. Подвижна, жгутики расположены перитрихально. Овальная спора располагается субтерминально или центрально. Капсулы не имеет.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Анаэроб, но может расти в присутствии небольшого количества кислорода. На плотных питательных средах образует выпуклые серовато-белые колонии с неровными краями, дающие на кровяном агаре зону гемолиза. В жидких средах вызывает помутнение без газа, но часто с образованием слизи. В высоком столбике агара колонии имеют вид комочков ваты или чечевичек.

Ферментативные свойства. Проявляет выраженные протеолитические свойства, низкие сахаролитические (табл. 20).

Токсинообразование. Продуцирует экзотоксин:

α–токсин – обладающий некротическим и летальным, лецитиназным действием;

θ - токсин проявляет свойства гемолизина.

C. sporogenes

Морфология. Прямая подвижная палочка, размером 3,6 x 0,5 мкм. Перитрих. Образует овальные споры, располагающиеся субтерминально. Капсулы не имеет.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. На поверхности плотных питательных сред образует полупрозрачные колонии S и R типов с матовой поверхностью, иногда появляется тенденция к ползучему росту. Рост на жидких средах проявляется диффузным помутнением с обильным газообразованием. В высоком столбике агара имеет вид пушинок или чечевицы.

Ферментативные свойства. Характеризуется протеолитическими и слабыми сахаролитическими свойствами (табл. 20).

Токсинообразование. Не образует токсинов, участвующих в патогенезе газовой анаэробной инфекции. При смешанных инфекциях увеличивает вирулентность *C. perfringens* и *C. septicum*. При попадании жизнеспособных спор в раны способна вызывать гнойные процессы.

C. fallax

Морфология. Палочка с закругленными концами, размером 2-5 x 0,5 мкм. Подвижна (перитрих). Споры располагаются субтерминально.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. На поверхности плотных питательных сред образует мелкие плоские прозрачные колонии S и R типов, которые при дальнейшем культивировании становятся матовыми с возвышением в центре. На кровяном агаре дает узкую зону гемолиза. В высоком столбике агара рост микроорганизма напоминает мелкие зерна чечевицы. При длительном культивировании на питательных средах вирулентность снижается.

Токсинообразование. Вырабатывает однородный экзотоксин, характеризующийся летальным действием.

Ферментативная активность. Ферментирует углеводы, проявляет слабую протеолитическую активность (табл. 20).

Антигенная структура. Содержит O и H антигены.

C. difficile

Морфология. Палочка длиной 3,0 – 6,5 x 1,3 – 1,6 мкм. Подвижна (перитрих). Капсулы не имеет. Овальные споры располагаются субтерминально или терминально.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Анаэроб. Оптимальная температура роста 30 – 37 °С. На плотных питательных средах колонии круглые, диаметром 3-5 мм, S типа серовато-белого цвета с матовой поверхностью. На жидких питательных средах вызывает диффузное помутнение с образованием зернистого осадка. На кровяном агаре большинство штаммов гемолиза не дает.

Токсинообразование. Главным фактором патогенности *C. difficile* является токсический комплекс, состоящий из цитотоксина и энтеротоксина, оказывающий цитотоксическую, диареогенную, летальную активность.

Ферментативные свойства. Характеризуется слабыми сахаролитическими и протеолитическими свойствами (табл. 20).

Патогенность для животных. К *C. difficile* животные не чувствительны.

Патогенез. Источником клостридий газовой анаэробной инфекции являются различные виды животных, особенно травоядные, и человек, выделяющие бактерии с испражнениями. Почва – естественный резервуар для длительного сохранения клостридий в виде спор.

Механизм передачи – контактный.

Путь передачи возбудителей – прямой контакт. Факторы – объекты окружающей среды, чаще почва.

Входные ворота. Раневая поверхность, через которую возбудитель попадает в виде спор.

Длительность инкубационного периода составляет от нескольких часов до 5 сут.

Клостридии попадают в раны с почвой, кусочками одежды, инфицированными бактериями или спорами, а также с кожи и ЖКТ пациентов.

Заболевание встречается как в военное, так и в мирное время. Во время Великой отечественной войны 1941 – 1945 гг газовая анаэробная инфекция наблюдалась примерно у 15 % раненых.

Чаще всего наблюдается газовая гангрена мягких тканей и конечностей. Кроме того, в зависимости от локализации различают анаэробную инфекцию мозга, органов грудной полости, послеродовую или послеабортную.

В развитии инфекции играют роль многие факторы, среди которых наибольшее значение имеют характер раны, интенсивность ее микробного загрязнения. Заболевание развивается при попадании спор в толщу мышечной ткани, опасны тяжелые глубокие повреждения с нарушением кровообращения, гематомами, размождением мышц, раздроблением костей.

Попадая в раны, споры в анаэробных условиях прорастают в вегетативные клетки, размножаются и выделяют токсины. В дальнейшем развитии заболевания имеет значение действие микробной ассоциации раны и действие токсина.

Табл.20

Биохимические свойства клостридий газовой анаэробной инфекции

| Свойства | <i>C. perfringens</i>
A,B,C,
D,E,F | <i>C. novyi</i> | <i>C. septicum</i> | <i>C. histolyticum</i> | <i>C. sporogenes</i> | <i>C. difficile</i> | <i>C. fallax</i> | |
|---------------------------|--|-----------------|--------------------|------------------------|----------------------|---------------------|------------------|-----|
| Разжижение желатина | +/- | + | + | + | + | +/- | - | |
| Свертывание сыворотки | +/- | - | - | + | + | - | - | |
| Свертывание яичного белка | - | - | - | + | + | - | - | |
| Образование индола | - | - | - | - | - | - | - | |
| Восстановление нитратов | + | - | +/- | - | - | - | - | |
| Лакмусовое молоко | с | с | с | п | п | п | п | |
| Ферментация | Глюкозы | + | + | + | - | + | + | + |
| | Левулезы | + | - | - | - | - | - | - |
| | Лактозы | + | - | + | - | - | - | +/- |
| | Галактозы | + | - | - | - | + | - | + |
| | Сахарозы | + | - | - | - | - | - | + |
| | Мальтозы | + | +/- | + | - | + | + | + |
| | Инулина | - | - | - | - | - | - | +/- |
| | Маннита | - | - | - | - | - | + | - |
| | Дульцита | - | - | - | - | - | - | - |
| | Салицина | - | - | + | - | - | - | +/- |
| | Глицерина | +/- | - | - | - | - | - | - |
| Крахмала | + | + | - | + | + | - | + | |

Примечание: «с» – свертывание, «п» – пептонизация.

Обладая высокой инвазивной способностью бактерии проникают в здоровую ткань, повреждают и некротизируют ее ферментами и токсинами. Наиболее активно процесс протекает в мышечной ткани. Следствием этого процесса являются нарушение тканевого дыхания, некроз тканей, газообразование, нарастание отека, к которым присоединяется отравление продуктами тканевого разложения.

Токсины, всасываясь вместе с продуктами распада тканей, вызывают общую интоксикацию организма, к которой присоединяется отравление продуктами тканевого разложения. Чем больше зона поражения, тем сильнее интоксикация организма.

Заболевание продолжается 5 - 6 дней, в течение которых решается исход.

Клостридии могут вызывать пищевые токсикоинфекции. *S. perfringens* сероваров

А, С, Д, Е - токсикоинфекции легкой и средней тяжести. Серовар С – некротический энтерит, в развитии которого ведущая роль принадлежит энтеротоксину и некротоксину, которые наиболее активно синтезируются в период споруляции клостридий.

S. difficile является возбудителем псевдомембранозных колитов в 90 – 100 % случаев. Заболевание развивается остро с болями, рвотой, диареей. Летальные исходы редки и обычно возникают у лиц с иммунодефицитами.

Наиболее поражаемыми органами являются ЦНС, сердечно-сосудистая система, легкие, паренхиматозные органы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с испражнениями.

Механизмы саногенеза связаны с образованием антитоксинов, которые связывают токсин (В – тип иммунного ответа). Действие антимикробных антител направлено на элиминацию возбудителя, но их роль незначительна.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются кусочки пораженных и некротизированных тканей, отечная жидкость, кровь, перевязочный и шовный материал, образцы почвы. При пищевых токсикоинфекциях - испражнения и продукты питания. От трупа производят забор отделяемого раны, крови из сердца, фрагментов селезенки, печени, измененной ткани.

В лаборатории плотный материал стерильно измельчают ножницами и растирают в ступке со стерильным песком или стеклом в равном объеме физиологического раствора, оставляя кусочки органов для приготовления мазков отпечатков.

Кровь, экссудат, другой жидкий материал центрифугируют и для исследования используют осадок.

Микроскопический метод. Из жидкого материала готовят мазки, из кусочков органов мазки отпечатки и окрашивают по Граму. Обнаружение при микроскопии крупных грамположительных палочек, отдельных спор и выявление капсул, окружающих палочки при соответствующей клинической картине заболевания позволяет предположить газовую анаэробную инфекцию. Также проводится РИФ для обнаружения основных возбудителей заболевания.

Бактериологический метод. Исследуемый материал делят на 2 части, одну из которых прогревают при 80° С 20 мин. для уничтожения вегетативной сопутствующей микрофлоры. Посев производят в среду Китта-Тароцци и инкубируют в термостате 48 ч. После инкубации изучают характер роста на среде Китта - Тароцци и микроскопируют культуру. Для выделения чистой культуры культуральную жидкость засевают на одну из перечисленных сред: на среду Виллиса-Хоббс, кровяной агар Цейслера, бинзидиновый агар, высокий столбик агара Вильсона – Блера.

Культивирование посевов на всех средах, кроме Вильсона – Блера ведут в анаэробных условиях при 37° С. Из характерных колоний делают мазки, окрашивают по Граму. При выявлении в мазках грамположительных палочек, колонии пересевают на среду Китта–Тароцци для накопления чистой культуры. Через сутки чистоту выросшей культуры контролируют бактериоскопическим методом и проводят идентификацию по морфологическим, тинкториальным, биохимическим (табл.) свойствам и определяют наличие токсина в культуральной жидкости.

Биологический метод. Для обнаружения токсинов проводят внутривенно заражение белых мышей или внутрибрюшинно морских свинок вытяжкой из исследуемого материала, фильтратами бульонных культур, кровью больных. В случае гибели животных в течение первых суток или появления некроза у морских свинок ставят реакцию нейтрализации токсина с диагностическими сыворотками для идентификации токсина в биологических пробах на мышьях или культурах клеток для *C. difficile*. В опытные пробирки помещают исследуемый материал и добавляют по одной из типоспецифических сывороток. В контрольную пробирку – исследуемый материал и физиологический раствор. Смеси выдерживают 40 мин при комнатной температуре и вводят белым мышам. Предварительный учет проводят через 5-6 час, окончательный через 3 сут. Выживают те животные, у которых токсин был нейтрализован сывороткой соответствующего типа.

Аллергологический метод не применяется, поскольку формируется В-тип иммунного ответа

Так как исследование на газовую анаэробную инфекцию ведется длительно, то предложены ускоренные методы диагностики, применение которых не исключает полного анализа:

1) метод Комковой. Посев исследуемого материала производится в полужидкий столбик агара с антитоксическими сыворотками. В такой среде с гомологичной сывороткой клостридии вместо диффузного помутнения образуют изолированные колонии, а в мазках имеют вид стрептобацилл.

2) метод Тукаева применяется для выявления *C. perfringens*. К 1% пептонной воде добавляют 5% молока и делают посев исследуемого материала. *C. perfringens* через 3 – 4 ч дает губкообразный сгусток, содержащий пузырьки газа, а отделившаяся жидкость прозрачна.

3) для выявления *C. perfringens* из исследуемого материала готовят 2 мазка. Один окрашивается по Граму, а второй исследуют фазово-контрастным методом микроскопии для определения капсулы.

Профилактика и лечение. Основным методом предупреждения развития газовой анаэробной инфекции является соблюдение асептики и антисептики при операциях, своевременная и полноценная хирургическая помощь. Параллельно с первичной обработкой раны больному вводят по 10 000 МЕ антитоксической сыворотки, содержащей антитела против токсинов клостридий, чаще вызывающих заболевание.

Для специфической профилактики газовой анаэробной инфекции созданы препараты из различных анатоксинов, но широкого применения они не нашли.

Для лечения больных применяют ту же антитоксическую сыворотку, но в больших дозах (по 50 000 МЕ). После идентификации возбудителя, вызвавшего заболевание, вводят сыворотку, содержащую антитела, против токсинов данного вида клостридий. Серотерапия сочетается с применением таких антибиотиков, как пенициллин, канамицин, подавляющих не только возбудителей заболевания, но и сопутствующую микрофлору, что является важным для профилактики вторичной инфекции.

Возбудитель ботулизма *Clostridium botulinum*

Ботулизм – острая пищевая токсикоинфекция, характеризующаяся поражением центральной нервной системы.

Возбудитель ботулизма *C. botulinum* (*botulus* – колбаса) относится к роду *Clostridium* семейству *Clostridiaceae*. Впервые выделен в 1896 г. Э. Ван Эрменгемом во время расследования вспышки ботулизма из остатков колбасы, а также из селезенки и толстого кишечника людей погибших от ботулизма.

Морфология. *C. botulinum* – крупная полиморфная палочка размером 4-9 x 0,5-15 мкм с закругленными концами. В мазках располагается беспорядочно одиночно или

короткими цепочками. В старых культурах может образовывать длинные нити. Перитрих. Споры овальные, располагаются субтерминально. Палочка со спорой напоминает теннисную ракетку. Капсулы не имеет.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно. В старых культурах грамотрециательна.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. Оптимальная температура роста и токсинообразования для различных сероваров колеблется от 28 ° до 35 ° С, рН 7,3–7,6. Растет на сложных питательных средах, содержащих кровь, сыворотку, углеводы. На кровяном агаре с глюкозой образует серовато-мутные или желтоватые выпуклые колонии округлой формы, на печеночном агаре – в виде звездочек. В столбике агара колонии напоминают комочки ваты (S форма) или чечевицу (R форма). Хорошо растет на среде Китта-Тароцци, вызывая помутнение среды с последующим выпадением компактного осадка и газообразованием.

Ферментативные свойства. Ферментирует глюкозу, мальтозу, левулезу, декстрин, адонит, глицерин до кислоты и газа. Разжижает желатин, свернутую сыворотку, обладает лецитиназной активностью. Ферментативная активность непостоянна и в идентификации бактерий не применяется.

Токсинообразование. Основным фактором патогенности являются экзотоксины, различающиеся по антигенным свойствам, но имеющие одинаковую биологическую активность. Токсины синтезируются в виде токсических белковых комплексов, которые в зависимости от молекулярной массы и структуры делят соответственно константам сидементации на 3 группы: 12 S (300 кД)-, 16 S (500 кД)-, 19 S (900 кД) – токсины.

12 S – токсины (М-токсины) состоят из молекулы нейротоксина (Н – цепь) и молекулы нетоксического и не гемагглютинирующего белка (L-цепь). 16 S – токсины (L токсины) состоят из молекулы нейротоксина и гемагглютинирующего нетоксического белка. 19 S – токсины (LL- токсины) имеют аналогичное строение с 16 S – токсинами, но большую молекулярную массу. Нейротоксический компонент синтезируется в виде единой полипептидной цепи, которая превращается в активный нейротоксин только после ее разрезания бактериальной протеазой или протеазами кишечного тракта человека. В результате протеолиза возникают 2 связанных дисульфидной связью фрагмента – L (легкая) и Н (тяжелая) цепи. Н – цепь участвует в прикреплении нейротоксина к рецепторам мембраны клеток, L – цепь оказывает блокирующее действие нейротоксина на холинергическую передачу возбуждения в синапсах.

Кроме нейротоксической активности *S.botulinum* характеризуется наличием лейкотоксина, который подавляет фагоцитоз без разрушения лейкоцитов, гемолизина, и лецитиназной активностью.

Антигенная структура. Клостридии ботулизма имеют жгутиковый (H) и соматический типоспецифический (O) антигены, не проявляющие токсических свойств. Серологическая идентификация возбудителя ботулизма основана на антигенных различиях токсинов. Выделяют 8 типов токсинов, соответственно которым выделяют сероварианты А, В, С1, С2, D, Е, F, G, характеризующиеся специфической иммуногенностью и оказывающие одинаковое патогенетическое действие. Каждый из токсинов ботулизма может быть нейтрализован только гомологичной сывороткой. Наиболее токсичными для человека являются серовары А, В, С, Е, F. Патогенность типа G для человека не установлена.

Патогенность для животных. К токсину возбудителя ботулизма наиболее чувствительны лошади, рогатый скот, птицы, кролики, белые мыши. Смерть у лабораторных животных наступает через 1-3 сут. после введения токсина.

Патогенез. Естественным резервуаром и источником возбудителей в природе являются животные, в кишечнике которых клостридии ботулизма размножаются, а также почва, куда микроорганизмы попадают с испражнениями.

Механизмы передачи: алиментарный, контактный. Пути передачи: пищевой, прямой контакт при повреждении кожных покровов и слизистых.

Входные ворота – слизистая тонкого кишечника, кожа.

Динамика распространения. Процесс носит генерализованный характер: входные ворота – лимфатические узлы – кровь – центральная нервная система, сердечно-сосудистая система.

Человек заражается при употреблении в пищу мясных, рыбных, овощных консервированных продуктов, особенно домашнего приготовления, колбасы, копченой и соленой рыбы, приготовленной с нарушением технологии и санитарно-гигиенических правил. Возбудитель размножается в органических субстратах внешней среды, особенно в пищевых продуктах, где в анаэробных условиях при 22 -25 °С продуцирует экзотоксин.

Раневой ботулизм возникает при загрязнении некротизированных тканей почвой.

Ботулизм новорожденных развивается у детей от 3 до 20 недель при заглатывании спор с последующим развитием вегетативных форм.

В развитии заболевания основную роль играет токсин, не только поступающий с пищевыми продуктами, но и токсин, образующийся в пищеварительном тракте в связи с проникновением туда возбудителя. Ботулотоксин всасывается в нервно-мышечные синапсы и одной из субъединиц связывается с мембраной синаптосомы, а другая проникает в нервную клетку путем эндоцитоза. Механизм действия токсина заключается в ингибировании Са-зависимого освобождения ацетилхолина, блокаде функциональной активности нейрона. Смертельная доза токсина составляет 0,001 мг. Из пищеварительного тракта токсин поступает в ядра продолговатого мозга, ганглиозные клетки спинного мозга, сердечно-сосудистую систему. Заболевание развивается даже тогда, когда человек берет пищу в рот, но не проглатывает ее.

Клиническая картина заболевания характеризуется явлениями общей интоксикации, желудочно-кишечными расстройствами, появлением признаков поражения глазодвигательных нервов (расстройство аккомодации, двоение в глазах, птоз век) и развитием нервно-паралитических явлений. Кроме поражения ЦНС ботулотоксин вызывает периферические поражения нервно-мышечной передачи, проявляющиеся развитием парезов или параличей глазных, глоточных мышц, мышц шеи, конечностей. Смерть наступает от паралича дыхания и сердца. Летальность составляет 30 -35%.

Наиболее поражаемые органы. ЦНС, сердечно-сосудистая система.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с испражнениями, токсинами с мочой, желчью, испражнениями.

Механизмы саногенеза связаны с образованием антитоксических и антимикробных антител, действие которых направлено на связывание токсина и элиминацию возбудителя (В – тип иммунного ответа). Другие механизмы в период реконвалесценции играют незначительную роль.

Микробиологическая диагностика. Проводится в двух направлениях: для выявления возбудителя и для выявления токсина.

Материалом для исследования являются: от больного – рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, кровь, моча; от трупа – содержимое желудка, кишечника, лимфатические узлы, головной, спинной мозг, а также остатки пищи.

Кровь исследуют только на наличие токсина. Испражнения только на наличие возбудителя. Остальной материал - на наличие токсина и возбудителя.

Бактериоскопический метод не применяется.

Бактериологический метод проводится с целью выявления возбудителя. Материал засевают в накопительную среду Китта-Тароцци (часть пробирок прогревают при 85° 20 мин для уничтожения неспорогенной микрофлоры). После инкубации посевов делают пересев на плотные питательные среды с целью выделения чистой культуры, которую идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, биохимическим, токсигенным

свойствам. Токсигенные свойства определяют в реакции нейтрализации токсина антитоксинами.

Биологический метод. Токсин идентифицируют в реакции нейтрализации токсина антитоксинами с использованием биологической пробы на мышах. Смешивают исследуемый материал с антитоксической сывороткой соответствующего типа А, В, С, Е и выдерживают при комнатной температуре 40 мин для нейтрализации токсина. Смесь вводят мышам. Контрольному животному вводят исследуемый материал. При наличии в исследуемом материале токсина погибают все мыши, кроме той, которой была введена смесь материала с антитоксической сывороткой, нейтрализовавшей действие гомологичного типа токсина.

Серологический метод. Для выявления токсина применяется РНГА с использованием антительного эритроцитарного диагностикума. Реакция считается ориентировочной и ее результаты подтверждаются биологической пробой на мышах.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В

Для выявления токсина используется дополнительный метод (метод Минервина), основанный на способности ботулотоксина подавлять фагоцитарную активность лейкоцитов в связи с наличием у токсина лейкотоксических свойств. В присутствии соответствующей антитоксической сыворотки лейкотоксическое свойство токсина нейтрализуется.

Профилактика заболевания. Эффективным методом лечения является раннее применение антитоксических сывороток. До установления типа токсина, вызвавшего ботулизм, больному вводят внутримышечно поливалентную сыворотку (типов А, В, С, Е). В первые сутки заболевания через каждые 5 - 10 ч, в тяжелых случаях – внутривенно. После установления типа токсина – сыворотку соответствующего типа ежедневно до достижения клинического эффекта. Лицам, употреблявшим инфицированные продукты, но не заболевшим, с профилактической целью вводят поливалентную антитоксическую сыворотку. Серотерапию дополняют антибиотикотерапией и симптоматическим лечением. Для удаления токсина и возбудителя из кишечника используют промывание желудка и слабительные средства.

Для специфической профилактики возможно применение ботулинического полианатоксина, но из-за спорадичности заболевания это не нашло широкого применения.

Мероприятиями по отношению к механизмам и путям передачи является соблюдение санитарно-гигиенических правил при разделке мясных туш, производстве пищевых продуктов, в частности, консервированных.

Возбудитель столбняка *Clostridium tetani*

Столбняк это острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением двигательных клеток центральной нервной системы и развитием тонических судорог поперечнополосатых мышц.

Возбудитель столбняка *Clostridium tetani*, относится к семейству Clostridiaceae. Открыт практически одновременно Н.Д. Монастырским (1883) и А. Николайером (1889). В чистой культуре бактерии впервые выделил Ш. Казито (1889).

Морфология. Возбудитель столбняка – прямая палочка, размером 2,4-5,0 x 0,5-1,1 мкм, иногда образующая нити. В мазках располагается одиночно или парами. Перитрих. Капсулы не образует. Споры круглые, реже овальные, расположены терминально, размеры спор превышают поперечник бактерии в 2-3 раза, что придает клетке вид барабанной палочки.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно, но в старых культурах клостридия столбняка становится грамотрицательной.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. Оптимальная температура роста 37° С (температурный диапазон роста 14–45° С). Хорошо растет на жидких питательных средах содержащих редуцирующие вещества, кровь, сахара. На твердых питательных средах образует колонии размером 4-6 мм двух типов: гладкие прозрачные S колонии, нередко дающие отростки в виде переплетающихся нитей и серовато-желтые шероховатые R колонии. На кровяном агаре окружены зоной гемолиза. В столбике агара S колонии имеют вид пушинок с плотным центром, R колонии напоминают чечевички. На среде Китта-Тароцци растет медленно образуя равномерную муть.

Ферментативные свойства. Сахаролитическими свойствами не обладает, лишь редкие штаммы ферментируют глюкозу. Проявляет слабые протеолитические свойства, фибринолитическую активность, медленно гидролизует желатин, свертывает молоко в виде мелких хлопьев. Не образует индола, восстанавливает нитраты в нитриты.

Токсинообразование. Основным фактором патогенности является экзотоксин, состоящий из двух фракций: тетаноспазмина и тетанолизина.

Тетаноспазмин (нейротоксин) поражает клетки нервной системы и вызывает спазматическое сокращение мышц. Относится к классу частично секретлируемых, частично связанных с микробной клеткой экзотоксинов. В составе микробной клетки находится в виде протоксина, представленного одноцепочечным полипептидом. Его превращение в активный нейротоксин происходит после лизиса микроорганизма с помощью бактериальной протеазы. Активный нейротоксин состоит из 2 цепей: L – легкой и H-тяжелой, связанных между собой дисульфидными связями. H – цепь выполняет акцепторную роль, L цепь, по-видимому, обладает определенными ферментативными свойствами, определяющими биологическую активность нейротоксина.

Тетанолизин проявляет кардиотоксическое, гемолитическое действие, подавляет фагоцитарную активность клеток и способствует распространению возбудителя по организму.

Антигенная структура. *S. tetani* имеет O и H антигены. O-антиген является общим. По H антигену выделяют 10 сероваров, образующих одинаковый экзотоксин, нейтрализующийся иммунной сывороткой против токсина любого серовара.

Патогенность для животных. В естественных условиях столбняком болеют лошади, мелкий и крупный рогатый скот. Многие животные являются носителями клостридий столбняка. Из лабораторных животных к столбняку восприимчивы белые мыши, морские свинки, крысы, кролики и хомяки. Заболевание у животных протекает при явлениях спастических сокращений поперечной мускулатуры и поражениях пирамидальных клеток передних рогов спинного мозга. Картина столбняка у крупных и мелких лабораторных животных различна. У последних заболевание развивается по восходящему типу: вначале в процесс вовлекаются задние конечности, затем туловище, передние конечности и животное погибает при явлениях общего столбняка. У крупных животных болезнь протекает по типу нисходящего столбняка.

Патогенез. Столбняк представляет собой классическую токсическую инфекцию, патогенез и клиника которой обусловлена действием экзотоксина.

Основным источником возбудителя в природе являются животные, которые выделяют клостридии столбняка с испражнениями в почву. Почва является естественным резервуаром для сохранения и размножения микроорганизмов.

Механизм передачи контактный.

Путь передачи – прямой контакт (объекты окружающей среды, чаще почва).

Входными воротами являются поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки, пупочная рана.

Инкубационный период в среднем длится 6-14 дней, но может варьировать от 1-3 до 30 дней. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание.

Заражение человека происходит при проникновении спор или возбудителя столбняка через поврежденные кожные покровы, при ожогах, отморожениях, через операционные

раны. При инфицировании пуповины возможно развитие столбняка у новорожденных. Размер и глубина раны значения не имеют. Даже незначительные повреждения могут привести к заболеванию. Больше половины заболеваний регистрируется при ранении нижних конечностей. Около 2/3 заболевших приходится на лиц, занятых в сельском хозяйстве.

Клостридии столбняка продуцируют экзотоксин, действие которого на организм больного определяет особенности патогенеза и клиническую картину заболевания.

На входных воротах споры прорастают, вегетативные клетки размножаются и выделяют экзотоксин. Токсин распространяется по двигательным волокнам периферических нервов и гематогенным путем поступает в спинной и продолговатый мозг.

Клинические проявления заболевания возникают при поступлении токсина в ЦНС. Непосредственно из крови в нервную систему токсин не проникает. Поэтому в патогенезе заболевания важным является связывание токсина с нервными клетками. Этот процесс происходит в несколько стадий: 1) связывание с рецептором; 2) связывание с мембранами нервных клеток; 3) проникновение токсина в цитозоль клетки; 4) продвижение по аксону. Движение токсина вверх по спинному и продолговатому мозгу происходит от нейрона к нейрону, так как оболочка нейронов практически непроницаема для токсина. Он накапливается в основном в двигательных зонах спинного и головного мозга, за исключением переднего мозга и мозжечка. Фиксируется в синапсах, передающих возбуждение мышцам. В результате этого происходит постоянное поступление возбуждающих импульсов в мышцы, которые приходят в состояние тонического напряжения.

Таким образом, при развитии столбняка ведущими симптомами являются:

1) тоническое сокращение поперечно-полосатой мускулатуры у человека, 2) повышенная рефлекторная возбудимость от внешних раздражений. Заболевание развивается по нисходящему типу. Первым наступает спазм жевательной мускулатуры (тризм) и затылочных мышц. Затем поражаются мышцы лица (сардоническая улыбка). Далее наступает спазм мускулатуры туловища и конечностей. Вследствие того, что спастическое сокращение разгибательной мускулатуры спины выражено сильнее, чем сгибательных мышц живота больной лежит опираясь на затылок и таз. В связи с повышенной рефлекторной возбудимостью пораженных токсином двигательных центров раздражение вызывает клонические судороги поперечно-полосатой мускулатуры. Смерть наступает от паралича сердца или от асфиксии вследствие поражения мышц гортани, межреберных мышц и диафрагмы.

При столбняке новорожденных первыми симптомами заболевания являются сокращение челюстных мышц, типичная поза «лягушенка» (голова запрокинута, ноги согнуты и подтянуты к туловищу).

При послеоперационном и послеабортном столбняке нередко наблюдается молниеносное течение, при котором смерть наступает от паралича дыхательного центра или сердечной недостаточности раньше, чем развиваются характерные симптомы болезни.

Клинические формы столбняка: 1) легкая – характеризуется периодическими спазмами в пораженном органе; 2) генерализованная форма характеризуется мышечными спазмами.

Наиболее поражаемые органы – центральная нервная и сердечно-сосудистая системы.

Выведение возбудителя во внешнюю среду происходит с испражнениями крайне редко.

Механизмы саногенеза связаны с образованием антитоксинов (В-тип иммунного ответа), с клетками иммунной памяти и повышением фагоцитарной активности клеток. Другие механизмы в период реконвалесценции играют незначительную роль.

Микробиологическая диагностика. При развитии типичной картины заболевания выделение возбудителя и его идентификация может не проводиться. Необходимость возникает при спорных и неясных случаях, при обследовании перевязочного материала, для подтверждения диагноза после операций, аборт, родов на дому без медицинской помощи.

Материалом для исследования является: материал из места ранения, экссудат, тампоны из раны, перевязочный и шовный материал, почва; от трупа – кровь, кусочки печени и селезенки. При послеродовом или послеабортном столбняке исследуют выделения влагалища и матки. При столбняке новорожденных - выделения из пупочного канатика. В случаях когда входные ворота не известны, больного осматривают на наличие старых рубцов после ранений (возбудитель может в них долго сохраняться), ссадин, царапин, катаральных и воспалительных процессов.

Микроскопический метод. Из исходного материала готовят мазки, окрашивают по методу Грама. Обнаружение грамположительных палочек с круглыми терминально расположенными спорами позволяет предположить наличие клостридий столбняка.

Бактериологический метод проводят для выделения и идентификации возбудителя. Исследуемый материал засевают на жидкие питательные среды (Китта-Тароцци, бульон Мартена). Через 2, 4, 6, 10 сут. после посева делают мазки, окрашивают по Граму, микроскопируют. При выявлении типичных для клостридий столбняка форм производят высев на твердые питательные среды для выделения чистой культуры, которую идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, токсигенным свойствам.

Биологический метод применяется для выявления токсина в реакции нейтрализации антитоксином токсина. Экстракт исследуемого материала делят на 2 части. Одну смешивают с антитоксической сывороткой и оставляют при комнатной температуре на 40 мин для нейтрализации токсина. Нативным материалом и смесью заражают внутрибрюшинно мышей. При наличии в нативном материале столбнячного токсина мыши погибают. Мыши, получившие исследуемый материал с противостолбнячной сывороткой остаются здоровыми.

Серологический метод применяется ограничено.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В.

Профилактика и лечение заболевания. Для лечения больного применяется противостолбнячный иммуноглобулин человека (курс 2 инъекции, в тяжелых случаях 3 инъекции), противостолбнячный гетерологичный иммуноглобулин или противостолбнячная лошадиная сыворотка из расчета 350 МЕ/кг. Лечение начинают при появлении первых симптомов заболевания и сыворотку вводят до исчезновения рефлекторных судорог. Серотерапию сочетают с антибиотикотерапией (пенициллин, цефалоспорины) и симптоматическим лечением.

Мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи осуществляются путем предупреждения травм на производстве и в быту.

Специфическая профилактика проводится для плановой активной иммунизации населения и для экстренной профилактики в связи с травмами.

Плановая активная иммунизация начинается в отношении детей 3-5 месячного возраста столбнячным анатоксином, входящим в состав АКДС и АДС по схеме, предусматривающей ревакцинации через 5 -10 лет.

Экстренная профилактика проводится людям при травмах сразу после хирургической обработки ран. В зависимости от предшествующих прививок проводится в виде пассивной (3000 МЕ антитоксической сыворотки), активно-пассивной иммунизации (столбнячный анатоксин и 3000 МЕ гетерогенной антитоксической или 950 МЕ гомологичного иммуноглобулина) или экстренной ревакцинации столбнячным анатоксином.

Пострадавшие при травмах, прошедшие полный курс плановой иммунизации, подлежат только экстренной ревакцинации анатоксином без одновременного введения

антитоксической сыворотки или иммуноглобулина. При неполном проведении курса иммунизации или полном его отсутствии травмированным людям проводят активно-пассивную иммунизацию.

Патогенные бактероиды – *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*

Патогенные бактероиды относятся к семейству Bacteroidaceae, роду – Bacteroides.

Морфология. Бактероиды представляют собой очень варьирующие по размеру палочки от 0,5 до 2 мкм, располагающиеся парами и короткими цепочками. Спор не образуют, представители подрода Capsularis имеют капсулу, подрода Luberella подвижны, перетрихи.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны.

Культуральные свойства. Бактероиды являются анаэробами и их культуральные свойства отличаются в зависимости от вида. Так, *B. fragilis* растут очень медленно в течение 5 суток на жидких и твердых питательных средах. Колонии на кровяном агаре появляются на 3–5 день. Их диаметр меньше 1 мм. Гемолиза не вызывают. В мясных бульонах микроб растет с образованием характерного помутнения. *B. melaninogenicus* на кровяном агаре образует черный пигмент. Оптимальная температура культивирования 36–37° С.

Ферментативные свойства. Большинство бактероидов ферментируют сахара (глюкозу, фруктозу, сахарозу, мальтозу, арабинозу) с образованием кислоты и газа, индол и сероводород не образуют. Желатин не разжижают.

Токсинообразование. Продуцируют нейраминидазу, коллагеназу, фибринолизин, *B. melaninogenicus* образует некротоксин, плазмокоагулазу.

Антигенная структура. Содержат групповые и типовые антигены. Среди *B. fragilis* различают свыше 20 серогрупп. У *B. melaninogenicus* 4 сероварианта.

Патогенность для животных. Большинство выделенных штаммов является непатогенными для лабораторных животных. В эксперименте у кроликов, морских свинок можно вызвать бактериемию и образование абсцессов.

Патогенез. Бактероиды являются нормальными обитателями верхних дыхательных путей, толстого кишечника, половых органов человека. При хронических заболеваниях, хирургических вмешательствах, цистоскопии могут вызывать септицемию, абсцессы. Как правило, бактероиды воздействуют на организм в ассоциации другими бактериями.

Источником инфекции являются больной человек, бактерионоситель. Механизм передачи – контактный, путь передачи – прямой контакт. Входными воротами инфекции является раневая поверхность у оперированных (оперативные вмешательства на территории желудочно-кишечного тракта, тазовых органах), поверхность ткани при травмах. Бактероиды на месте внедрения могут вызывать язвенные поражения кожи, слизистых оболочек, а в дальнейшем у больных с резко сниженной резистентностью развивается бактериемия, септицемия, гнойные очаги формируются в печени, почках, легких. Бактероиды выделяются с мокротой, гнойным отделяемым, испражнениями.

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для исследования используют кровь, гной из абсцессов, мокроту, испражнения.

Бактериоскопический метод. Проводится микроскопия препаратов, окрашенных по Граму Леффлеру или водным фуксином. Наличие в препаратах грамотрицательных аспорогенных палочек, расположенных парно, цепочками или в виде нитей, иногда с наличием в цитоплазме гранул, свидетельствует о возможном присутствии бактероидов в материале. Метод ориентировочный.

Бактериологический метод. Выделяют чистую культуру на плотных средах с сыворотками или кровью с добавлением 0,15% глюкозы в анаэробных условиях. Идентификация культуры проводится по культуральным и ферментативным свойствам.

Серологический метод. При септицемии и тяжелых воспалительных процессах, вызванных бактероидами, в сыворотке крови больных появляются антитела в высоких

титрах, которые могут быть обнаружены в реакциях агглютинации, преципитации в геле, РПГА.

Биологический и аллергологический методы не применяются.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

Лечение проводят антибиотиками.

Возбудитель листериоза

Listeria monocytogenes

Род *Listeria* семейства *Listeriaceae* включает несколько видов, среди которых заболевание у человека вызывает только *Listeria monocytogenes*. Микроорганизм открыт в 1926 г Э. Мюрреем, название дано в 1940 г Ж. Пири из-за того, что возбудитель вызывает у зараженных животных резкое увеличение моноцитов в крови.

Морфология. Листерия прямая или изогнутая полиморфная палочковидная бактерия размером 0,3–0,5 x 1-2 мкм, встречаются и более длинные палочки и нити. Может образовывать короткие цепочки из 3-5 клеток. В мазках располагается параллельно или под углом друг к другу. Спор и капсул не имеет. Подвижна, 1–4 жгутика расположены полярно или отходят от боковой поверхности клетки. Подвижность лучше выражена в условиях комнатной температуры.

Тинкториальные свойства. По методу Грама окрашивается положительно.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на средах с добавлением крови, углеводов, на печеночных средах при низких температурах. Оптимальной является температура 30–37 °С. Селективной средой для культивирования листерий является кровяной агар с трипафлавином и налидиксовой кислотой. На поверхности плотных сред образует мелкие голубоватые блестящие S колонии диссоциирующие в R, с характерным запахом творога или молочной сыворотки. S-колонии выпуклые с уплотненной серединой, на кровяном агаре окружены зоной гемолиза. R- колонии шероховатые с уплотненным зубчатым краем. Диссоциация S – колоний в R – сопровождается снижением гемолитической активности и вирулентности листерий. Листерии в S форме характеризуются фаголизательностью, R – формы фагорезистентны. В жидких средах дает равномерное помутнение с последующим выпадением осадка, в полужидких средах – рост по уколу, более обильный у поверхности.

Ферментативные свойства. Ферментируют до кислоты без газа глюкозу, мальтозу, рамнозу, левулозу, салицин, медленно и непостоянно – сахарозу, декстрин, глицерин, растворимый крахмал, не образуют индола, молоко не свертывают, желатин не разжижают, нитраты в нитриты не восстанавливают. Некоторые штаммы ферментируют лактозу. На обычных питательных средах сероводорода не образуют, но выделяют его на среде с достаточным количеством серосодержащих аминокислот.

Антигенная структура. У листерий имеются O- и H- антигены, по структуре которых выделяют 16 сероваров. Среди сероваров 1, 3, 4 выделяют подсеровары. Три подсеровара 4в, 1/2в, 1/2а вызывают 90% всех случаев листериоза у человека. В составе листерий имеются перекрестно реагирующие антигены, родственные стафилококкам, стрептококкам, энтерококкам, что затрудняет серологическую диагностику листериоза.

Токсинообразование. Основными факторами, способствующими развитию заболевания, являются:

1. эндотоксин – ЛПС, освобождающийся при распаде клеток;
2. α-гемолизин, термостабильный белок, вызывающий гемолиз эритроцитов и обладающий функцией лецитиназы;
3. β-гемолизин – термолabile белок, вызывающий лизис эритроцитов;
4. листериолизин – O-гемолизин, вызывающий повреждение мембран фаголизосом;
5. моноцитозстимулирующий фактор – термостабильный белок, связанный с клеточной стенкой бактерий, выделяется при разрушении бактерий;

6. фосфолипазы – вызывают растворение клеточной мембраны и проникновение листерий в клетки, в том числе в макрофаги, что защищает возбудителя от действия антител. Нарушают подвижность макрофагов, что приводит к их аккумуляции в крови;
7. интерналин – белок, способствующий проникновению бактерий в макрофаги и эндотелиоциты.

Патогенность для животных. В природных условиях к листериям чувствительны грызуны, травоядные, птицы, а также сельскохозяйственные, домашние и дикие животные. Листериоз у животных может протекать латентно, но возбудитель выделяется в больших количествах с мочой, испражнениями, молоком, носовой слизью, околоплодной жидкостью. Заболеваемость у животных носит эпизоотический характер.

Из лабораторных животных восприимчивы мыши, морские свинки, кролики, у которых при интрацеребральном заражении развиваются сепсис и менингоэнцефалит. Экспериментальные животные также заболевают при подкожном, внутримышечном, интраназальном заражении.

Патогенез. Листериоз – зооантропонозное заболевание. У человека характеризуется разнообразной клинической картиной.

Основным источником возбудителей в природе являются дикие и домашние животные, грызуны, птицы, больной человек, носитель. Особую опасность представляет носительство листерий у беременных, так как возможно заражение плода трансплацентарно.

Механизм передачи – фекально–оральный, аспирационный. Пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой, воздушно-капельный. Возможен половой путь передачи при листерийных уретритах у мужчин.

Входными воротами инфекции являются миндалины, слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, полости рта, кишечника, поврежденные кожные покровы.

Инкубационный период составляет 3–45 дней, чаще 18–20 дней.

Динамика распространения возбудителя по внутренней среде организма: входные ворота – межклеточная жидкость – лимфа – лимфатические узлы – кровь – различные органы и ткани, в том числе мозговые оболочки, центральная нервная система, печень, селезенка, через плаценту в плод. В паренхиматозных органах происходит размножение листерий.

В местах скопления листерий образуются гранулемы (листериомы) – узелки, состоящие из измененных клеток (поражается в основном система мононуклеарных фагоцитов) и скоплений возбудителя с участками некроза в центре.

В зависимости от преобладающего поражения выделяют висцеральную, ангинозно-септическую, септико-тифозную, смешанную формы, листериоз ЦНС, беременных, новорожденных (септико-гранулематозную форму). Тяжелее всего протекает листериоз ЦНС, сопровождающийся явлениями менингита, менингоэнцефалита, при отсутствии лечения которого летальность составляет 50 %. Листериоз беременных приводит к прерыванию беременности, мертворождению, уродствам плода. Листериоз новорожденных проявляется многочисленными абсцессами и гранулемами (листериомами) в легких, печени, ЦНС. В течение 3 мес после рождения возникают менингиты. Примерно 30% заболеваний взрослых заканчиваются летально.

Наиболее поражаемыми органами являются паренхиматозные органы, ЦНС.

Механизмы саногенеза определяются формированием гуморального (Ig M, Ig G) иммунитета и выработкой противомикробных антител, действие которых направлено на элиминацию возбудителя (тип иммунного ответа – смешанный). Повышается фагоцитарная активность макрофагов, внутри которых листерии теряют способность к размножению. Иммунитет после перенесенного заболевания нестойкий. При заболевании наблюдается аллергизация организма.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является слизь из зева, пунктат лимфоузлов, кровь, спинно-мозговая жидкость, гнойное отделяемое глаз, секционный материал (кусочки мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов); у новорожденных - меконий, пупочная кровь.

Микроскопический метод. Применяется РИФ для обнаружения листерий в исследуемом материале.

Бактериологический метод рекомендуется проводить в первые 7 – 10 сут заболевания. Исследуемый материал засевают на глюкозные, печеночно-глюкозные среды или на кровяной агар с глюкозой. Выросшие колонии идентифицируют на основании морфологических, тинкториальных, биохимических свойств, подвижности, пробы на каталазу, в реакции агглютинации специфической сывороткой.

Серологический метод. Для выявления антител используют РНГА, РСК методом парных сывороток со второй недели заболевания. Антитела сохраняются не менее 1-2 лет после выздоровления. Реакция агглютинации может быть использована для ретроспективного анализа. При постановке РА сыворотку больного необходимо истощить культурами стафилококков, стрептококков, энтерококков для адсорбции перекрестно реагирующих антител.

Биологический метод. Используют белых мышей, иммуносупрессированных введением 4-5 мг кортизона внутримышечно за 4 час до заражения. После гибели животных проводят выделение листерий из печени, селезенки.

Учитывая, что листерии размножаются в мертвых тканях, часть материала помещают в стерильные пробирки и хранят в течение 5–20 сут. при температуре 4-6 °С, а затем подвергают повторному исследованию.

Аллергологический метод проводится в отношении больных со слабopоложительными серологическими реакциями. Проба проводится со стандартным карпускулярным антигеном или антигеном, полученным путем кислотного гидролиза. Аллерген вводится внутрикожно в количестве 0,1 мл с учетом результатов через 24 -48 час.

Профилактика. Мероприятия по отношению к источнику возбудителя в природе: ранее выявление, изоляция, лечение животных, дезинфекция и дератизация в очаге, захоронение трупов животных в специальных скотомогильниках.

Мероприятия по отношению к путям передачи заключаются в соблюдении санитарно-гигиенических мероприятий, особенно, работниками животноводческой и пищевой промышленности, тщательной термической обработке продуктов. Ранняя диагностика и полноценное лечение листериоза у беременных.

Специфическая профилактика и терапия не разработаны.

Для лечения используют антибиотики широкого спектра действия (тетрацилин, эритромицин, левомицетин), при листериозе беременных и новорожденных – антибиотики пенициллинового ряда.

Возбудитель дифтерии – *Corynebacterium diphtheriae*

Возбудитель дифтерии относится к семейству *Corynebacteriaceae*, роду – *Corynebacterium*.

Морфология. Прямая или слегка изогнутая полиморфная палочка, размеры варьируют (0,3–0,8 мкм в ширину, 1,8–8,0 мкм в длину). Наряду с длинными изогнутыми формами встречаются короткие с колбообразными вздутиями на концах клетки, что придает им сходство с булавой. Во вздутиях часто находятся зерна волютинина (тельца Бабеша-Эрнста). Палочки в культуре могут располагаться попарно, под углом в виде цифр V, Y, V, L, что связано с разламывающим механизмом деления. Наличие поверхностных липидов способствует спонтанной агглютинации бактерий. Неподвижны, не имеют жгутиков, капсул и спор не образуют. Имеют микрокапсулу с входящим в её состав корд-фактором. Клеточная стенка многослойная, содержит большое количество липидов, в том

числе миколовых кислот. Кислотоустойчивостью не обладает. Нуклеоид заполнен тонкими осмиефильными фибриллами.

Тинкториальные свойства. Грамположительная палочка. Хорошо окрашивается основными анилиновыми красителями. При использовании окраски по методу Нейссера зерна волютина приобретают темно-синий цвет на желто-коричневом фоне клетки. Выявляются также при окраске препаратов метиленовым синим по Леффлеру. При окраске по Граму зерна волютина не обнаруживаются. При люминесцентной микроскопии они окрашиваются корифосфином в оранжево-красный цвет, тела бактерий приобретают желто-зеленый оттенок.

Культуральные свойства. Дифтерийные микробы являются факультативными анаэробами и хорошо размножаются на питательных средах при температуре 33–37°C и рН 7,6–8,0. Гетеротрофы. На простых питательных средах не растут, так как не продуцируют эндопротеазы, способные расщеплять нативные белки до аминокислот. Лучшими являются среды, содержащие кровь или сыворотку животных, которая содержит факторы роста (правовращающая молочная кислота, никотиновая и пимелиновая кислоты. К стимуляторам роста относят и олеиновую кислоту. Наиболее распространены среды Ру (свернутая кровяная бычья сыворотка), Леффлера (свернутая лошадиная сыворотка с добавлением сахарного бульона), Клауберга (кровяной теллуритовый агар), хинозольная среда Бучина, цистин-теллурит-сывороточная среда Тинсдаля-Садыковой.

На элективных средах возбудитель опережает в росте другие микроорганизмы и через 8-14 ч и вырастает в виде желтовато-кремовых точечных колоний, которые не сливаясь имеют вид шагреневой кожи.

На теллуритовых средах микроб дает пышный рост в виде темно-серых или черных колоний в результате восстановления теллурита до металлического теллура.

На среде Бучина через 24-48 ч на месте роста колоний синего цвета среда приобретает фиолетовый оттенок.

На среде Тинсдаля-Садыковой коринебактерии образуют типичные серые или темно-коричневые колонии.

На бульоне рост проявляется в виде равномерного помутнения, иногда образуется нежная пленка, которая постепенно утолщается, крошится и хлопьями оседает на дно.

Ферментативные свойства. Коринебактерии обладают высокой биохимической активностью. Ферментируют глюкозу и мальтозу с образованием кислоты, не гидролизуют сахарозу, лактозу, маннит, восстанавливают нитраты в нитриты, не продуцируют уреазу и не образуют индол. *C. diphtheriae* продуцируют ферменты каталазу, сукцинатдегидрогеназу и цистиназу, расщепляющую цистин до сероводорода, который реагируя с уксуснокислым свинцом, вызывает почернение столбика сывороточного агара, в результате образования сернистого свинца (положительная проба Пизу). По этим признакам *C. diphtheriae* отличается от коринебактерий, которые часто встречаются на слизистой оболочке глаза (*C. xerosis*), носоглотки (*C. pseudodiphtheriticum*) и других дифтероидов.

На основании культуральных и ферментативных свойств различают 4 биовара дифтерийных микробов: *gravis* (тяжелый), *mitis* (средний), *intermedius* (промежуточный) и *belfanti*.

Бактерии биовара *gravis* наиболее вирулентны, на плотных средах они образуют крупные серовато-черные колонии неправильных очертаний (R-форма колоний), на бульоне дают зернистый осадок и пленку. Биохимически активны. Ферментируют глюкозу, мальтозу, крахмал и гликоген.

Биовар *mitis* образует выпуклые, черные, гладкие, полупрозрачные колонии (S-формы), окруженные зоной гемолиза. На жидкой среде дают равномерное помутнение и порошкообразный осадок. Разлагают только глюкозу и мальтозу.

Промежуточный биовар обладает свойствами того и другого.

Бактерии биовара *belfanti* имеют общие свойства с биоваром *mitis*, но в отличие от него не восстанавливают нитраты в нитриты.

Токсинообразование. Основной фактор патогенности – дифтерийный гистотоксин. Дифтерийный токсин в бактериальной клетке находится в форме протоксина (предшественника токсина) и представляет собой единую полипептидную цепь, включающую А- и В-фрагменты, которые в интактной молекуле соединены дисульфидными мостиками. После контакта протоксина с рецепторами чувствительной клетки под действием бактериальных протеаз либо ферментов макроорганизма происходит расхождение фрагментов А и В. Фрагмент В осуществляет специфическое взаимодействие со специфическими ганглиозидными рецепторами клетки и формирует транспортный канал для фрагмента А, который обеспечивает токсичность. Попав в цитозоль чувствительной клетки он приобретает ферментативную активность, обладая свойствами АДФ-рибозил-трансферазы, способной переносить АДФ-рибозу на фактор элонгации EF-2. Рибозилирование фактора элонгации ведет к нарушению синтеза белка на стадии построения пептидных цепей на рибосомах эукариотической клетки и её гибели в результате некроза.

Прокариотические клетки нечувствительны к дифтерийному токсину, так как используют в синтезе белка другой фактор элонгации (EF-б).

Дифтерийный гистотоксин может поражать и другие клетки, особенно в органах и тканях с интенсивным кровоснабжением (сердечно-сосудистая система, миокард, периферическая и ЦНС, почки и надпочечники).

Токсигенность дифтерийной палочки связана с лизогенностью. Генетические детерминанты токсигенности (гены *tox+*) локализованы в геноме профага, интегрированного с нуклеоидом коринебактерии дифтерии. Нетоксигенные штаммы не вызывают заболевания, хотя могут длительно персистировать в респираторном тракте человека.

Инвазивные свойства возбудителя связаны с гиалуронидазой, нейраминидазой и протеазой.

Патогенность дифтерийного микроорганизма также зависит от наличия у него токсического гликолипида, находящегося в клеточной стенке и оказывающего разрушающее действие на клетки ткани в месте размножения возбудителя.

Антигенная структура. Дифтерийные бактерии гетерогенны по антигенной структуре, что обусловлено поверхностными термолабильными белковыми К-антигенами, а также термостабильными липидными и полисахаридными фракциями О-антигенов, расположенных в клеточной стенке. Установлено всего 58 сероваров. Наиболее сложен в антигенном отношении биовар *mitis* – 40 сероваров.

Патогенность для животных. Дифтерия относится к антропонозным заболеваниям. В естественных условиях дифтерией болеет только человек.

Патогенез. Источником возбудителя являются больные люди и бактерионосители. Основной механизм заражения – аспирационный, возможны контактный и алиментарный механизмы. Микроб передается воздушно-капельным путем (разговор, кашель, чихание), иногда через предметы обихода и пищевые продукты, инфицированные бактериями дифтерии (воздушно-пылевой и контактно-бытовой пути передачи). Попадание возбудителя в молоко может привести к его размножению и обуславливать пищевой путь передачи инфекции. При дифтерии кожи и ран имеет место путь передачи – прямой контакт.

Входными воротами инфекции, чаще всего, служат слизистые оболочки миндалин, носа, глотки, гортани, конъюнктивы глаза и, редко, поврежденная кожа, раневая и ожоговая поверхности, слизистые оболочки глаз и половых органов. Наиболее часто встречается дифтерия ротоглотки (90-95%). Начальной стадией инфекционного процесса является адгезия возбудителя в месте входных ворот инфекции за счет поверхностных ультраструктур бактерий (корд-фактор, миколовые кислоты) и их колонизация.

Возбудитель дифтерии, размножаясь в месте внедрения, продуцирует экзотоксин, который оказывает как местное, так и общее действие. На месте входных ворот (ротоглотка, надгортанник, голосовые связки – слизистые оболочки с многослойным плоским эпителием) возникает воспалительная реакция, отек слизистых оболочек с образованием некроза, который способствует размножению бактерий. В толще слизистой токсин также вызывает воспалительный процесс, сопровождающийся расширением сосудов и их повышенной проницаемостью. На слизистой оболочке появляется экссудат, богатый фибриногеном, который свертывается под действием тромбина, освобождаясь при некрозе эпителия. В результате образуется фибриновая пленка сероватого или желтоватого оттенка – характерный признак дифтерии. Фибриновая пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и при попытке снять её тампоном слизистая оболочка сильно кровоточит. Патологический процесс может распространяться и поражать слизистую оболочку носа и среднего уха.

При крупозном воспалении в дыхательных путях (гортань, трахея, бронхи – слизистые оболочки покрыты однослойным цилиндрическим эпителием) фибриновая пленка располагается поверхностно и легко отделяется от подлежащих тканей, что ведет к развитию асфиксии.

Токсин по лимфатическим путям проникает в ткани, вызывает отек слизистых оболочек и регионарных лимфоузлов. Поступая в кровь, он воздействует на нервную, симпатико-адреналовую и сердечно-сосудистую системы. В результате этого возникают гиподинамические нарушения, миокардит, невриты, некроз надпочечников, токсический нефроз и т. д.

Саногенез. После перенесенного заболевания формируется длительный, прочный анитоксический иммунитет. Особое значение имеют антитела к фрагменту В, предупреждая прикрепление дифтерийного токсина к рецепторам клетки. В тоже время гуморальный анитоксический иммунитет не препятствует формированию бактерионосительства. Антибактериальный иммунитет является клеточно-опосредованным, серовароспецифичным и малоэффективным.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат слизь и пленки из очага воспаления.

Микроскопический метод. Из исследуемого материала делают мазки и окрашивают их метиленовым синим Леффлера или краской Нейссера. Выявляют наличие палочек дифтерии по морфологическим признакам и наличию телец Бабеша-Эрнста, что является дифференциальным признаком для коринебактерий дифтерии. Их можно определить и в люминесцентном микроскопе, окрашивая препарат раствором корифосфина. В связи с полиморфизмом возбудителя как самостоятельный диагностический метод не применяется.

Бактериологический метод. Выделение чистой культуры начинают с посева исследуемого материала на элективные питательные среды для коринебактерий: среду с теллуридом (Клауберга II, Германа), хинозольную среду Бучина, 5% кровяной агар. После появления колоний, часть одной из них высевает на среду для определения токсигенности, а часть – в столбик среды для определения цистиназы. Для идентификации возбудителя исследуют морфологические, культуральные и биохимические свойства культуры и ставят пробу на токсигенность методом преципитации в агаре. Используют метод фаготипирования.

Для ускоренного обнаружения токсина применяют РНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом, РИА и ИФА. Из молекулярно-генетических методов диагностики используют ПЦР.

Серологический, биологический и аллергологический методы не применяют.

Профилактика. В профилактике дифтерии главная роль отводится иммунизации. Используют дифтерийный анатоксин, входящий в АКДС-вакцину (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина), АДС (адсорбированный дифтерийно-

столбнячный анатоксин), АДС-М препарат (адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин с уменьшенным содержанием антигенов), АД-М (адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием антигена).

В России также зарегистрированы следующие вакцины:

- Тетракок, предназначенная для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита (Пастер-Мерье, Франция);
- Д.Т.Вакс, содержит дифтерийный и столбнячный анатоксины. Применяется у детей до 6 лет;
- ДТ-адюльт, включает дифтерийный и столбнячный анатоксины (Пастер-Мерье, Франция). Используется у подростков и взрослых.

В настоящее время в нашей стране разработаны и предложены новые вакцины для одновременной иммунизации против дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В: АКДС-В-гепатитная вакцина («Бубо-Кок») и АДС-М-В-гепатитная вакцина («Бубо-М»), которая содержит поверхностный антиген вируса гепатита В (HbsAg), полученный с помощью рекомбинатной технологии из культуры дрожжевых клеток.

Лечение. Проводят раннее лечение специфической противодифтерийной лошадиной сывороткой. Введение сыворотки после 3-го дня болезни считается поздним, т.к. токсин уже связан с тканями. Разработан противодифтерийный иммуноглобулин человека для внутривенного применения. Назначают антибиотики, оказывающие влияние на дифтерийные бактерии.

Возбудители туберкулеза Mycobacterium tuberculosis и M. bovis

Туберкулез – инфекционное заболевание человека и животных с склонностью к хроническому течению, характеризующееся образованием специфических воспалительных изменений, часто имеющих вид маленьких бугорков, с преимущественной локализацией в легких и лимфатических узлах. Туберкулез человека наиболее часто вызывают два вида микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis* и *M. bovis*., которые относятся к роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*. Другие виды микобактерий вызывают оппортунистические заболевания – микобактериозы.

Морфология. Микобактерии туберкулеза имеют форму палочки длиной 1–10 (чаще 1 – 4) мкм, шириной около 0,2 – 0,6 мкм (*M. bovis* несколько короче и толще). Клетки со слегка загнутыми краями гомогенные или зернистые (зерна Муха). Они неподвижны, не образуют спор и капсул, имеется микрокапсула, состоящая из полисахаридов, и обеспечивает устойчивость микобактерий к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Морфология и размеры бактериальных клеток значительно колеблются, что зависит от их возраста и особенно от условий существования и состава питательной среды. В культурах встречаются многочисленные морфологические варианты микобактерий: гигантские формы с колбовидно утолщенными разветвлениями, нитевидные, мицелиеподобные, булавовидные, дифтероидные и актиномикотические формы. В организме больных под влиянием химиопрепаратов часто образуют ультрамалые формы, способные проходить через мелкопористые бактериальные фильтры («фильтрующиеся формы»).

Тинкториальные свойства. Плохо окрашиваются по Граму, но восприняв окраску не обесцвечиваются этанолом и поэтому считаются грамположительными. В связи с высоким содержанием в микробной клетке миколовых кислот, входящих в состав липидных комплексов и находящихся в соединении с высокомолекулярным спиртом фтиоциролом, микобактерии туберкулеза кислото- и щелочеустойчивы и окрашиваются по методу Циля-Нильсена в ярко-красный цвет.

Культуральные свойства. Туберкулезные бактерии – строгие анаэробы и мезофиллы, т.е. растут в диапазоне 30 – 42°C, лучше всего при 37°C. Размножение происходит очень медленно: период генерации составляет 14 – 16 часов. Поэтому для

получения обильного роста требуется не менее 4 – 6 нед, хотя миниатюрные колонии могут появиться через 7 – 10 дней.

Выявление первичных культур производят на специальных средах, содержащих растертое содержимое куриных яиц, картофель, глицерин, аминокислоты, различные соли. Наибольшее признание получили среды Левенштейна-Йенсена и среда Финна-П (яичные среды с добавлением: картофельной муки, глицерина и солей), среда Петраньяни (плотная среда с добавлением молока, картофельной муки, кусочков картофеля и глицерина), картофельно-глицериновая среда, состоящая из кусочков картофеля и глицерина, лицеринный агар. Можно использовать синтетическую среду Сотона, содержащую аспарагин, глицерин, цитрат железа, фосфат калия, сульфат магния. Для подавления посторонней микрофлоры в среды добавляют малахитовую зелень или генцианвиолет. *M. bovis* на средах растет медленнее и не нуждается в глицерине. При повторном культивировании туберкулезная палочка менее прихотлива и растет на обычных средах с добавлением глицерина.

В жидких средах рост происходит на поверхности: образуется нежная сухая пленка, которая со временем утолщается, становится бугристо-морщинистой и приобретает желтоватый оттенок. При этом бульон остается прозрачным. На плотных питательных средах микобактерии туберкулеза образуют морщинистые, суховатые, с неровными краями колонии кремового цвета, с приподнятым центром, напоминающем «цветную капусту» (R-формы). Некоторые виды атипичных микобактерий на свету и темноте образуют каротиноидные пигменты, в связи с чем приобретают желтую или оранжевую окраску. На щелочном альбуминате (или на стекле, помещенном в цитратную лизированную кровь) размножающиеся туберкулезные бактерии образуют структуру, напоминающую жгут, веревку, женскую косу («косы» Прайсса).

Ферментативные свойства. Микобактерии туберкулеза являются химически активными микроорганизмами. Ферментируют алкоголь, глицерин, многие углеводы до кислоты, продуцируют пероксидазу, уреазу, каталазу. Некоторые биохимические свойства: наличие уреазы, термостабильной каталазы, пероксидазы, ниациназы, восстановление нитратов, теллурита, накопление в среде ниацина используются для дифференциации микобактерий (табл. 21).

Токсинообразование. Туберкулезные микобактерии экзотоксин не образуют, токсическими свойствами обладают многие химические компоненты клетки: фосфатиды, липиды, гликолипид (так называемый корд-фактор). Механизм действия корд-фактора заключается в предохранении бактерий от разрушения фагоцитами хозяина, блокировании окислительного фосфорилирования в митохондриях макрофагов, и подавлении миграции лейкоцитов. Содержащиеся в липидах фтиоидная, миколовая и другие жирные кислоты оказывают своеобразное токсическое действие на клетки, например фосфатиды вызывают в организме специфическую тканевую реакцию с образованием эпителиоидных клеток, воска и миколовые кислоты вызывают образование многочисленных гигантских клеток.

Антигенная структура. Антигены микобактерий туберкулеза представлены белковыми, полисахаридными и липоидными компонентами клеток. *M. tuberculosis* и *M. bovis* в антигене отношении сходны. Серовары не установлены. В современных исследованиях много внимания уделяется дифференцировке микобактерий туберкулеза по генетическим маркерам.

Патогенность для животных. Туберкулез распространен среди крупного рогатого скота, свиней, лошадей, кошек, собак, кур, индеек. Из лабораторных животных к *M. tuberculosis* высокочувствительна морская свинка, менее чувствительны кролики. *M. bovis* непатогенны для морских свинок, у кроликов вызывают генерализованную инфекцию.

Патогенез. Источник возбудителя в природе – человек с активной формой туберкулеза (главным образом, легочного), реже – животные, больные туберкулезом.

Механизм передачи возбудителя – аспирационный, алиментарный, контактный, вертикальный.

Дифференциальные признаки некоторых видов рода *Mycobacterium*

| Признак | <i>M. tuberculosis</i> | <i>M. bovis</i> | <i>M. microti</i> | <i>M. africanum</i> | <i>M. kansasii</i> | <i>M. avium</i> |
|-------------------------|------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| Уреаза | + | + | + | + | + | – |
| Никотинамидаза | + | – | + | + | + | + |
| Пиразинамидаза | + | ± | – | + | ± | + |
| Восстановление нитратов | + | – | – | – | + | – |
| Синтез ниацина | + | – | + | – | – | – |
| Каталаза 68 °С | – | – | – | – | + | + |
| Образование пигмента | – | – | – | – | ± | – |
| Рост при 25 °С | – | – | – | – | + | ± |
| 37 °С | + | + | + | + | + | + |
| 40 °С | + | + | – | – | + | + |

Пути передачи возбудителей – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, пищевой, прямой контакт, контактно-бытовой, трансплацентарный.

Входные ворота инфекции – слизистые оболочки и кожа. Заражение чаще всего происходит воздушно-капельным путем, и поэтому первичный очаг возникает в легких. В альвеолах возбудитель туберкулеза поглощается резидентными макрофагами, при этом возбудитель обладает большим набором механизмов, помогающих ему выживать и размножаться в макрофагах. Возбудитель туберкулеза взаимодействует чаще всего с покоящимися (нестимулированными) макрофагами. Оказавшись внутри клеток, туберкулезная палочка препятствует слиянию фагосом с лизосомами, где сконцентрирован основной запас антимикробных факторов. Этому способствует защелачивание внутрифагосомальной среды аммонием, который продуцируется микобактериями, и наличие миколовых кислот (особенно сульфатидов), действующих благодаря высокому отрицательному заряду. Если же фаголизосома образуется, то микобактерии не гибнут благодаря мощной липидной оболочке и поверхностным гликолипидам.

Взаимодействие между микобактериями и макрофагами инициирует развитие воспаления гранулематозного типа. Образуется так называемый первичный туберкулезный комплекс (продуктивный тип поражения), который характеризуется наличием воспалительного процесса в легком (инфекционная гранулема, в центре которой находятся микобактерии, а вокруг них вал из эпителиоидных, макрофагальных клеток, клеток Пирогова-Ланганса) и регионарного лимфангоита и лимфаденита. При доброкачественном течении первичного туберкулезного комплекса происходит рубцевание очага, его кальцинация и затихание воспалительного процесса. При этом освобождения организма от возбудителей, как правило, не происходит. Такие инфицированные люди обладают, с одной стороны, относительным иммунитетом (нестерильный иммунитет), а с другой – потенциально скрытой формой туберкулеза, которая может активироваться при снижении резистентности организма.

Другой исход первичного туберкулезного комплекса — увеличение очага, творожистый (казеозный) распад элементов гранулемы в результате действия токсических продуктов туберкулезной палочки и отсутствия в бугорках кровеносных сосудов, прорыв в окружающие ткани и их обсеменение бактериями. Процесс может распространиться на весь орган (например, на все легкое). Возбудители туберкулеза лимфогенно и гематогенно из места первичной локализации распространяются по организму, вызывая различные

клинические формы: туберкулез органов дыхания, мочеполовой системы, кишечника, костей, суставов, мозговых оболочек, кожи, глаз.

Генерализация туберкулезного процесса зависит от количества микобактерии, их вирулентности, резистентности и гиперчувствительности макроорганизма. Воспалительная реакция при туберкулезе, особенно легких, может развиваться и по экссудативному типу в виде пневмонии. Этот тип поражения характеризуется развитием отека, скоплением вокруг микобактерии полиморфноядерных лейкоцитов, а позже – моноцитов. Процесс может заканчиваться полной абсорбцией экссудата, некрозом ткани или трансформацией в продуктивный тип поражения.

Вторичный туберкулез обычно возникает при реактивации эндогенного фокуса, реифицирование извне тоже возможно, но наблюдается реже. Вторичный туберкулез протекает как хроническое заболевание, которое не излечивается без этиотропной (антимикробной) терапии. В зоне реактивации образуется конгломерат растущих гранулем, которые, сливаясь, образуют крупный очаг казеозного распада. Подвергаясь протеолитическому разжижению, казеозная масса прорывается через бронх с образованием полости – каверны. Со временем каверна окружается плотной фиброзной тканью, что препятствует ее рубцеванию. Благодаря обильной аэрации и отличному питательному материалу (продукты протеолиза) микобактерии получают условия для бурной внеклеточной репликации. Накапливаясь в больших количествах бактерии, поддерживают агрессивность местного процесса, а, выделяясь с мокротой, превращают больного в источник инфекции.

При вторичной туберкулезе возможна генерализация процесса, образование новых легочных каверн или фатальной бронхопневмонии (скоротечная чахотка).

Для клиники туберкулеза легких характерно чередование периодов выздоровления, наступающих после эффективной терапии, и частых рецидивов, причиной которых являются сохранение в организме туберкулезных палочек, особенно в виде L-форм, и изменение иммунного статуса больного. L-формы микобактерий мало вирулентны, но, возвращаясь в исходную форму, они восстанавливают вирулентность и способность вновь и вновь вызывать обострение процесса.

Механизмы саногенеза. Человек обладает естественной резистентностью к туберкулезной палочке, и из всех инфицированных (около 80% всего взрослого населения старше 20 лет) заболевает не более 10%. Отмечено существование генетической предрасположенности к заболеванию туберкулезом.

Приобретенный постинфекционный иммунитет при туберкулезе имеет ряд особенностей. Хотя у больных и переболевших обнаруживаются антитела к различным антигенам туберкулезной палочки, не они играют решающую роль в формировании приобретенного иммунитета. Сенсibilизация организма проявляется в виде гиперчувствительности замедленного типа, она опосредуется системой Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты с помощью своих рецепторов и при участии белков HLA класса I распознают клетки, инфицированные туберкулезными палочками, атакуют их и разрушают. Специфические антимикробные антитела, связываясь с различными микробными антигенами, образуют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и способствуют удалению антигенов из организма. Вместе с тем, взаимодействуя с микробными клетками, антитела к корд-фактору и другим факторам вирулентности могут оказывать токсическое действие на микобактерии; антитела к полисахаридным антигенам - усиливать фагоцитоз, активировать систему комплемента и т. д.

Аллергическая перестройка организма играет большую роль в патогенезе туберкулеза. Появление гиперчувствительности замедленного действия к туберкулезной палочке свидетельствует о формировании к ней приобретенного постинфекционного (и поствакцинального) иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования в зависимости от клинической формы заболевания являются мокрота, моча, спинномозговая жидкость,

испражнения, гной, экссудат, промывные воды желудка и бронхов, которые собирают в стерильную посуду.

Микроскопический этап является наиболее распространенным. Мазки для окрашивания готовят, растирая извлеченные из мокроты гнойные комочки или кусочки гноя из другого материала между двумя стеклами. Получают два препарата-близнеца. Промывные воды бронха, желудка, мочу, пунктаты и другие материалы центрифугируют, осадок помещают на предметные стекла. Мазки высушивают, фиксируют на огне и окрашивают. Окрашенные по Цилю-Нильсену мазки микроскопируют с иммерсионной системой не менее 10 мин. Микобактерии туберкулеза обнаруживаются при этом в виде тонких, прямых или слегка изогнутых красных палочек, иногда расположенных под углом в виде римской цифры V, часто кучками или небольшими скоплениями. Нередко в палочках можно видеть одно или несколько темных зерен.

В препарате можно обнаружить единичные палочки, если в 1 мл мокроты их содержится не менее 500 000, поэтому применяют различные методы «обогащения» или «накопления» туберкулезных микобактерий. Наибольшее распространение получил метод флотации, при котором туберкулезные микобактерии извлекают из водной суспензии при помощи углеводов или других жидкостей с меньшей, чем у воды, относительной плотностью.

Используется также люминесцентная микроскопия. Препарат окрашивают аурамином, микобактерии туберкулеза светятся ярким золотисто-зеленым светом.

Результаты бактериоскопического метода рассматривают как ориентировочные, т. к. при микроскопии микобактерии туберкулеза могут быть не обнаружены, кроме того, не дают возможности дифференцировать патогенные микробы от многочисленных сапрофитных и атипичных представителей семейства *Mycobacteriaceae*, которые широко распространены в природе (в воде, почве и т. п.). По морфологии клеток некоторые из них очень сходны с туберкулезными, и подчас даже опытный специалист не может отличить их друг от друга.

Бактериологический этап имеет большие преимущества перед бактериоскопическим. Он позволяет выделять культуру при наличии 20-100 микобактерий в исследуемом материале. Выросшие культуры могут быть подробно изучены и идентифицированы. Наконец, может быть определена чувствительность выделенных туберкулезных микобактерий к этиотропным химиотерапевтическим препаратам.

Исследуемый материал предварительно обрабатывают кислотой или щелочью для освобождения от сопутствующей флоры, центрифугируют, осадок нейтрализуют 8% соляной кислотой, после чего его засевают на специальные среды. Первичное выделение микобактерий туберкулеза из материала производят на электро-селективных яичных средах. Наибольшее распространение получила среда Левенштейна в модификации Йенсена, рекомендованная инструкцией ВОЗ в качестве стандартной среды для выделения и определения чувствительности микобактерий туберкулеза. На этой среде рост получают на 8–15–25-й день после посева положительного (имеющего туберкулезные микобактерии при бактериоскопическом исследовании) материала. В последнее время многие противотуберкулезные центры рекомендуют среду Финна-II. Она отличается от среды Левенштейна-Йенсена тем, что вместо L-аспарагина в ней используется глутамат натрия. На этой среде рост туберкулезных микобактерий появляется иногда даже несколько раньше, чем на среде Левенштейна-Йенсена;

Выделяют чистую культуру и идентифицируют ее по морфологическим, биохимическим свойствам и вирулентности для лабораторных животных. Определяют чувствительность микобактерий туберкулеза к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам методом серийных разведений.

В связи с медленным ростом микобактерий туберкулеза разработаны ускоренные методы их выращивания. Чаще всего применяется метод микрокультур Прайса. На нескольких предметных стеклах делают толстые мазки из исследуемого материала, высушивают, обрабатывают 5 мин 6% серной кислотой и нейтрализуют. После этого препараты опускают во флаконы с гемолизированной цитратной кровью в разведении 1:4–1:8 и ставят в термостат. Через 7–14 дней извлекают стекла, фиксируют препарат, окрашивают по Цилю-Нильсену и микроскопируют. Вирулентные штаммы микобактерий в мазке имеют вид жгутов или «кос», которые образуются под влиянием корд-фактора микробов. Максимальный рост отмечается на 7-10-й день.

Биологическая проба. Заражение животных материалом с целью выявления в нем микобактерий в настоящее время почти полностью вытеснено бактериологическим методом. Это связано с тем, что самые чувствительные к туберкулезу животные – морские свинки — оказались резистентными к штаммам, которые приобрели устойчивость к гидразидам изоникотиновой кислоты. Однако заражение различных лабораторных животных и изучение морфологических реакций в их органах и тканях на внедрение микобактерий и продуктов их жизнедеятельности являются основным критерием вирулентности и одним из дифференциальных тестов при определении видовой принадлежности микобактерий. В последнем случае используют различия в патогенности для белых мышей, кроликов, морских свинок и цыплят. Перед заражением морским свинкам массой тела 200-250 г проводят реакцию Манту, вводят 0,02 мл альтотуберкулина Коха внутрикожно в наружную поверхность бедра и столько же бульона в другую лапку. Через 48 ч при отрицательной реакции морскую свинку можно брать в опыт. Заражение производят подкожно, обычно в паховую область. Через 2–3 нед зараженную морскую свинку взвешивают, определяют наличие и размеры регионарных (паховых) лимфатических узлов и повторно ставят реакцию Манту. То же повторяют через 6 нед и далее. При отрицательных реакциях животное забивают через 4 мес и исследуют печень, селезенку, легкие, лимфатические узлы гистологически и бактериологически. О вирулентности штамма судят по количеству специфических изменений в органах, продолжительности жизни животного, снижению массы тела и т.п.. Помимо подкожного, можно применить интратестикулярное заражение морских свинок материалом. При таком способе заражения удастся чаще выявить туберкулезные микобактерии, если даже они изониазидоустойчивые и слабовирулентные.

Серологический этап. Предложено большое количество реакций направленных на выявление либо антигенов микобактерий туберкулеза либо антител к ним (например, реакции непрямого гемагглютинации, преципитации в геле, реакция связывания комплемента, иммуноферментный анализ), однако они либо не обладают необходимой специфичностью, либо дают ложноположительные результаты на антитела и антигены других микобактерий.

Аллергологический этап. Туберкулинодиагностика (кожно-аллергическая проба Манту) – диагностический тест для определения специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулеза. Применяется при массовых обследованиях населения на туберкулез и для индивидуальных обследований.

Тест проводится с туберкулином с целью выявления инфицированных микобактериями туберкулеза лиц, при отборе контингентов для ревакцинации, для оценки активности туберкулезного процесса, определения эффективности вакцинации БЦЖ. Туберкулин (очищенный туберкулин (ППД) – purified protein derivative (PPD)), представляет собой протеин, полученный из смеси убитых нагреванием фильтратов бульонной культуры микобактерий человеческого и бычьего видов, очищенных ультрафильтрацией, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром. Туберкулин вводят внутрикожно, в дозе 0,1 мл в среднюю треть передней поверхности предплечья.

Результат пробы Манту оценивают через 72 ч путем измерения размера инфильтрата (папулы) в миллиметрах (мм).

При постановке пробы Манту реакцию считают:

- отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии, при наличии уколочной реакции (0-1мм);
- сомнительной при инфильтрате размером 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительной при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более.

Слабоположительными считают реакции с размером инфильтрата 5–9 мм в диаметре, средней интенсивности – 10–14 мм, выраженными – 15–16 мм. Гиперергическими у детей и подростков считают реакции с диаметром инфильтрата 17 и более, у взрослых 21 мм и более, а также везикуло-некротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.

Усиливающейся реакцией на туберкулин считают увеличение инфильтрата на 6 мм и более по сравнению с предыдущей реакцией.

Профилактика. Специфическая профилактика осуществляется путем активной иммунизации живой противотуберкулезной вакциной БЦЖ. Атенуированный вакцинный штамм получен французскими учеными А. Кальметтом (Calmette) и Ш. Гереном (Guerin) путем длительного, в течение 13 лет, культивирования *M. bovis* на глицериново-картофельной среде с добавлением желчи. Вакцину вводят внутрикожно. Первичная вакцинация осуществляется всем здоровым новорожденным при отсутствии противопоказаний на 3–7-й день жизни. Ревакцинации подлежат дети в возрасте 7 и 14 лет, имеющие отрицательную реакцию на пробу Манту.

Возбудители актиномикоза

Actinomyces bovis*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces albus*, *Actinomyces violaceus

Актиномикоз – это хроническое гранулематозное поражение различных органов с характерной инфильтрацией тканей, абсцессами и свищами, плотными зернами (друзами). Возбудителями актиномикоза являются различные виды аэробных и анаэробных микроорганизмов, относящихся к семейству Actinomycetaceae.

Морфология. Актиномицеты – одноклеточные микроорганизмы, клетки которых состоят из ветвящихся тонких несептированных нитей, образующих мицелий. Длина нитей – 100 – 600 мкм, ширина – 0,5 – 1,7 мкм. Легко фрагментируются на округлые или цилиндрические фрагменты, что ведет к образованию палочковидных клеток.

Клетки актиномицетов имеют те же структурные элементы, что и бактерии. Актиномицеты не подвижны, не образуют капсул. Размножаются фрагментированием, некоторые виды образуют споры, которые имеют округлую или эллипсоидную форму. Споры подразделяют на наружные, располагающиеся одиночно по бокам или небольшими группами на мицелии, и внутренние, развивающиеся в специальных спорангиях.

Культуральные и ферментативные свойства. Актиномицеты хорошо размножаются на сложных питательных средах, содержащих глюкозу, кровь, сыворотку, экстракты органов.

Actinomyces israelii факультативный анаэроб, оптимальный рост наблюдается при температуре 35 – 37⁰ С. На агаровых средах колонии полиморфные: гладкие, исчерченные или шероховато-бугристые, серовато-желтого цвета, плотно спаянные со средой. На кровяном агаре не образует зону гемолиза, молоко не свертывает. Желатин и свернутую сыворотку не разжижает. Растворимых пигментов не образует. Сбраживает углеводы с образованием кислоты. В тканях образует друзы диаметром свыше 5 мм, с отчетливыми утолщениями на концах гифов - «дубинками». Выделяется с миндалин и слизистых оболочек здоровых людей, из актиномикотических поражений челюсти и легких.

Actinomyces bovis факультативный анаэроб, оптимальный рост при температуре 35 – 37⁰ С. Колонии на плотных средах развиваются медленно. Молодые колонии мягкие,

гладкие, однообразные, не спаянные со средой. Зрелые культуры гладкие или исчерченные, складчатые или бугристые, мягкой восковидной или крошковидной консистенции, плотно спаянные с питательной среды. На жидких питательных средах дает хлопьевидный осадок, слабое помутнение. Сворачивает молоко, расщепляет до кислоты глюкозу, сахарозу и мальтозу. Не расщепляет манит и салицин. Желатин не разжижает. В тканях образует сероватые плотные зерна с «дубинками» по периферии. *A. bovis* обнаружен на слизистой оболочке ротовой полости человека, выделяются из очагов поражения актиномикозом у крупного рогатого скота.

Actinomyces albus аэроб, хорошо растет при температуре 25 – 37⁰ С. Колонии белые, вначале бархатистые, позднее мучнистые, иногда коричневые. На бульоне хлопьевидный осадок, на поверхности белая бархатистая пленка, бульон прозрачный. Свертывает молоко, не растет на целлюлозе, переводит нитриты в нитраты. Продуцирует антибактериальные вещества. В тканях друзы обнаруживаются не постоянно, чаще встречаются тонкий мицелий, цилиндрические и шаровидные фрагменты. Широко распространен в природе: на траве и соломе, на слизистых покровах человека. Выделяется из актиномикотических поражений.

Actinomyces violaceus аэроб, растет при температуре 20 – 37⁰ С. Колонии вначале красные, позднее становятся пурпурными, а затем темно-синими или фиолетовыми. Молоко не свертывает, желатин разжижает медленно и непостоянно. Гидролизует крахмал и сахарозу. Слабо растет на целлюлозе. Образует антибиотические вещества различной активности. В тканях образует тонкий, ветвящийся мицелий, короткие нити и палочковидные и округлые фрагменты. Распространен в почве, воде, встречается в воздухе и на растениях. Выделен из пораженных тканей человека.

Антигенная структура. По антигенам клеточной стенки и цитоплазматической мембраны актиномицеты рода *Actinomyces* разделены на 5 серогрупп А, В, D, Е, F. В каждой группе имеется два сероварианта.

Патогенность для животных. Актиномикозом болеет крупный и мелкий рогатый скот, свиньи и лошади, собаки, кролики. Заболевание протекает в хронической форме с образованием очагов и свищей в разных органах. У лабораторных животных актиномикоз имеет тенденцию к самоизлечению.

Патогенез. Источник возбудителя в природе – человек (больной или носитель), животные, обсеменяющие своими выделениями некоторые объекты внешней среды (почву и растения), где актиномицеты активно размножаются. Механизмы передачи – аспирационный, алиментарный, контактный. Пути заражения – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой, пищевой. Заражение человека происходит при попадании возбудителей с пылью почвы, растительными остатками на поврежденную кожу, аэрогенно на слизистые оболочки дыхательных путей и алиментарно на слизистые пищеварительного тракта. Эндогенно возбудитель поступает в ткани из мест его сапрофитического обитания, главным образом из пищеварительного тракта, кариозных зубов, зубных камней, десневых карманов, крипт миндалин, червеобразного отростка. Для возникновения болезни необходимо снижение резистентности организма, наличие ассоциации актиномицетов с другими бактериями.

Распространение актиномицетов из первичного очага поражения осуществляется по подкожной клетчатке и соединительной ткани, возможен также лимфогенный и гематогенный путь. Актиномицеты поражают различные органы и ткани. Инфекционный процесс характеризуется возникновением на месте локализации актиномицета специфической гангулемы, состоящей из лимфоидных, эпителиоидных и гигантских клеток. В центре гранулемы имеются друзы с радиальными дубинкообразными утолщениями или сегменты мицелия. Возможен лизис друз. Вокруг гранулем формируется зона ткани в виде неспецифического инфильтрата, состоящего из лейкоцитов, фибробластов, разрушенных эритроцитов. В состав клеточного инфильтрата входят гистиоциты с вакуолями, содержащими липиды. В центральных областях грануляционной ткани может

происходить размягчение, некроз, образование абсцессов и свищей и выделение гноя. В гное могут обнаруживаться друзы, макроскопически имеющие вид серовато-желтых зернышек.

По клиническому проявлению различают челюстно-лицевую, абдоминальную формы актиномикоза, актиномикоз легких, костей, мочеполовых органов, генерализованный актиномикоз. Кожные поражения, вызванные актиномицетами, носят, как правило, вторичный характер, и известны в трех клинических проявлениях: язвенной, бугорково-пустулезной и гуммозно-узловой.

Механизмы саногенеза. Неизвестно, образуются ли антитела и развивается ли клеточный иммунитет до инвазии тканей, так как актиномицеты составляют часть нормальной микрофлоры организма человека. Прочного иммунитета к актиномикозу после перенесенного заболевания не остается. Однако определенная иммунологическая перестройка в организме больного происходит: в сыворотке крови накапливаются антитела, появляется специфическая кожная аллергия замедленного типа.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат гной, мокрота, плевральная жидкость, пунктаты закрытых очагов поражения, асцитическая жидкость, биопсийный материал.

Микроскопический этап. Подозрительные зернистые образования помещают на предметное стекло в каплю щелочи или смеси спирта с глицерином, покрывают покровным стеклом и осторожно раздавливают. Препараты сначала исследуют неокрашенными, а затем в мазках, окрашенных по Граму или Цилю-Нильсену. При малом увеличении видны друзы с плотным, темным центром и лучистыми образованиями по периферии. При большом увеличении друзы в центре состоят из войлокообразного сплетения тонкого мицелия, по периферии располагаются четко очерченные «дубинки». При окраске по Граму нити мицелия и друзы окрашиваются в фиолетовый цвет, по Цилю-Нильсену – в синий цвет.

Для обнаружения и идентификации культуральных и тканевых форм актиномицетов используется реакция иммунофлюоресценции.

Бактериологический этап. Исследуемый материал засевают на 2 чашки с кровяным или сывороточным агаром, одну чашку инкубируют в аэробных, другую в анаэробных условиях. Выделенную чистую культуру идентифицируют по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и антигенным свойствам.

Биологический этап не применяется

Серологический этап. Используются РСК, РА, но они недостаточно специфичны и часто дают положительные результаты при гнойно-воспалительных заболеваниях другой этиологии.

Аллергологический этап. Кожно-аллергическая проба ставится с актинолизатом, который вводят внутрикожно в предплечье. Результаты учитывают через 24 ч. При отрицательной пробе на месте инъекции отсутствуют какие-либо изменения, при слабо-положительной пробе – на месте введения наблюдается эритема слабо-розового цвета. Положительной считается реакция, при которой эритема темно-красного цвета с наличием болезненности и отека кожи; резко положительная реакция характеризуется появлением папулы на месте укола. Диагностическое значение имеют положительные и резко положительные пробы.

Профилактика и лечение. Достаточно эффективным методом терапии актиномикоза считается использование поливалентных вакцин из 6- 8 штаммов. Специфическая профилактика актиномикоза не разработана.

Патогенные спирохеты

Возбудитель сифилиса – *Treponema pallidum*

Возбудитель сифилиса относится к семейству Spirochaetaceae, роду *Treponema*.

Морфология. Бледные трепонемы имеют форму спирально извитых нитей длиной 6-20 мкм, шириной 0,09 – 0,18 мкм. Трепонемы имеют сложную структуру: клеточную стенку, ЦПМ, окружающую цитоплазму. Между клеточной стенкой и ЦПМ располагаются два пучка фибрилл, которые прикреплены на концах клетки к базальным тельцам – блефаропластам. Количество фибрилл в пучке у каждой клетки от 4 до 10. Фибриллы придают клетке винтообразную форму (первичные завитки). В процессе движения трепонемы образуют изгибы – вторичные завитки, в количестве 8-12. Вторичные завитки – мелкие равномерные.

При неблагоприятных условиях (воздействие антител, химиотерапевтических препаратов) трепонемы образуют L-формы и цисты, что объясняет скрытое, длительное, бессимптомное течение заболевания, устойчивость возбудителя к лекарственным препаратам.

Тинкториальные свойства. Трепонемы окрашиваются по методу Романовского-Гимзе в бледно-розовый цвет из-за скудного содержания в их теле нуклеопротеидов, редуцируют нитрат серебра в металлическое серебро, которое откладывается на поверхности клетки, в связи с чем для микроскопического исследования трепонем можно использовать метод импрегнации серебром.

Культуральные свойства. Трепонемы не удается культивировать на искусственных питательных средах, что обусловлено наличием небольшого генома с лимитированием процессов биосинтеза и способности выживать исключительно за счет хозяина. Возможно культивирование на культуре клеток.

Ферментативные свойства выражены слабо. Они сбраживают некоторые углеводы, преобразуемые в ходе гликолиза и пентозофосфатного пути и служащие в качестве источника энергии. Являются микроаэрофилами.

Токсинообразование. Трепонемы не продуцируют белкового токсина, содержат липополисахаридный токсин.

Антигенная структура. Серовары не установлены. Возбудитель обладает сложной антигенной структурой, обусловленной наличием полисахаридных, липидных и протеиновых комплексов. Основная часть антигенов локализуется в трехслойной наружной стенке. Различают специфический термолабильный белковый антиген и неспецифический липоидный антиген, который по своему составу идентичен кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные сифилисом не болеют.

Патогенез. Единственный источник возбудителя в природе – больной человек.

Механизмы заражения – контактный, искусственный, вертикальный. Пути передачи – прямой и непрямой контакт, трансфузионный, трансплацентарный, интранатальный, постнатальный. Заражение сифилисом людей происходит при непосредственном контакте, преимущественно половым путем. Бытовой путь заражения через предметы домашнего обихода (посуда, постельное белье), сигареты встречается редко из-за быстрой гибели возбудителя вне организма человека. Возможно заражение в результате переливания крови от доноров, больных сифилисом (трансфузионный сифилис), поэтому все доноры перед сдачей крови подвергаются клиническому и серологическому обследованию для исключения сифилиса. Передача возбудителя может происходить от беременной женщины плоду через плаценту.

Входные ворота инфекции – слизистые оболочки половых органов, реже – полости рта и поврежденная кожа.

Инкубационный период при приобретенном сифилисе обычно 20-28 дней. В месте внедрения возбудителя развивается папула, которая затем превращается в язву с чистым дном и плотным основанием – «твердый шанкр» или первичный сифилома. Часть трепонем мигрирует в регионарные лимфатические узлы, вызывая лимфаденит, а затем через грудной проток проникают в кровяное русло, вызывая септицемию.

Первичная сифилома характеризуется воспалительной реакцией с превалированием лимфоцитов и плазматических клеток. Трепонемы обнаруживаются в большом количестве в тканевом содержимом язвы, а также в регионарных лимфатических узлах. Это типичная картина первичного сифилиса, который продолжается 6–8 нед. Затем твердый шанкр исчезает и на его месте иногда остается незначительный рубец.

После латентной стадии, продолжительностью 6–8 нед наступает вторичный сифилис, обусловленный генерализацией процесса. Он может быть «свежим», рецидивным и скрытым. Для вторичного сифилиса характерно появление высыпаний на коже и слизистых оболочках в виде пятен, папул, пустул и поражения внутренних органов и нервной системы (менингиты). Поражения характеризуются воспалительной инфильтрацией на месте скопления трепонем, чаще всего в стенках сосудов с преобладанием плазматических клеток. В серозной жидкости элементов сыпи обнаруживается большое количество трепонем.

Свежий сифилис переходит в латентную стадию, в которой трепонемы сохраняются и размножаются в фагосомах клеток, обуславливая появление рецидива. После нескольких рецидивов вторичного сифилиса инфекционный процесс может принять скрытый характер. Возбудитель в это время сохраняется в тканях организма в виде цист или L-форм. Продолжительность вторичного сифилиса – до 4 лет и более.

При отсутствии лечения возможно развитие третичного сифилиса, для которого характерно продуктивное воспаление в органах и тканях по типу инфекционной гранулемы. В этом периоде в коже, подкожной клетчатке, костях, внутренних органах образуются инфильтраты (гуммы), склонные к распаду и ведущие к значительным изменениям в очагах поражения.

Трепонемы в очагах обнаруживаются редко, чем объясняется малая заразительность больных в этом периоде.

Через 9-10 лет при отсутствии лечения развивается поражение ЦНС. Дегенеративные изменения локализуются в сосудах, оболочках, в самом веществе головного (прогрессирующий паралич) и спинного мозга (спинная сухотка). В мозговой ткани в этот период выявляют огромное количество трепонем.

Механизм саногенеза. Для сифилиса характерен инфекционный (нестерильный) иммунитет, который формируется через 10-11 сут после появления твердого шанкра. В этот период повторное заражение не происходит либо новый образовавшийся шанкр протекает abortивно (суперинфекция). Суперинфекция объясняется ослаблением инфекционного иммунитета. Возможно повторное заражение сифилисом излечившегося человека (реинфекция) и, таким образом, утратившего иммунитет. В случае реинфекции инкубационный период короче, чаще образуются множественные язвы, во вторичном периоде папулы нередко эрозируются в связи с формированием ГЗТ. В сыворотке больных сифилисом обнаруживаются противотрепонемные антитела вначале классов Ig M и Ig A, а затем Ig G, а также Ig E (реагины). Напряженность гуморального иммунитета недостаточна для обеспечения гибели всех трепонем, хотя в некоторых случаях наблюдается самоизлечение.

В месте внедрения бледной трепонемы развиваются реакции клеточного и гуморального иммунитета, формирующие лимфоплазмодитарную гранулему (твердый шанкр), основной морфологической единицей которой является плазматическая клетка. Разрешение высыпаний и очищение от трепонем во многом зависит от клеточно-опосредованного иммунитета, включающего фагоцитоз трепонем активированными макрофагами. Активация последних индуцируется лимфокинами ИЛ-2, IFN γ ИЛ-12, продуцируемые антигенспецифическими Т-клетками. Локальные защитные реакции при сифилисе (элиминация бледных трепонем с поверхности твердого шанкра) обусловлены активацией моноцитов-макрофагов, В-клеток и клеток эндотелия липопротеинами мембраны возбудителя.

Длительно персистирующая инфекция приводит к развитию аутоиммунных реакций, лежащих в основе клинических проявлений позднего сифилиса.

Микробиологическая диагностика. Исследуемый материал – тканевая жидкость твердого шанкра или высыпаний, пунктат регионарных лимфатических узлов для обнаружения трепонем, сыворотка крови больного для выявления антител серологическими реакциями.

Микроскопический метод. Применяют при первичном и вторичном сифилисе. Из указанного исследуемого материала готовят препарат «раздавленная капля» и исследуют в темнопольном микроскопе. Можно использовать окрашивание фиксированных мазков по Романовскому-Гимзе, по Бури, серебрением и метод иммунофлюоресценции. Следует дифференцировать возбудителя сифилиса с непатогенными трепонемами, обитающими на наружных половых органах (*T. refringens*) и в полости рта (*T. microdentium*). Бледная трепонема отличается ровными завитками, плавными движениями, она тоньше других трепонем. Решающее диагностическое значение имеет обнаружение трепонем в пунктате регионарных лимфатических узлов.

Бактериологический метод не используется из-за трудности выращивания возбудителя на питательных средах.

Биологический метод не используется.

Серологический метод применяют для диагностики сифилиса и для оценки проводимого лечения. Серопозитивный сифилис наступает через 2-3 нед после появления твердого шанкра или на 5-6 нед от момента заражения. В диагностике сифилиса стандартной серологической реакцией является реакция связывания комплемента (реакция Вассермана): реакция с кардиолипидным антигеном, реакция с трепонемным антигеном. К специфическим серологическим реакциям относится реакция иммунофлюоресценции (РИФ). Эта чувствительная реакция становится положительной уже при серонегативном периоде сифилиса. В диагностике скрытого сифилиса, при поражении внутренних органов, нервной системы, у беременных особое значение имеет реакция иммобилизации бледных трепонем (РИТ). Принцип реакции заключается в угнетении движения бледных трепонем (иммобилизация) антителами сыворотки крови больного в присутствии комплемента. Используются также реакция пассивной гемм агглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция микропреципитации (РМП).

Согласно действующему приказу МЗ РФ «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» № 87 от 26.03.2001 г. в России рекомендуют применять следующие методы: РМП (отборочная), ИФА (диагностический и отборочный), РПГА (диагностическая и отборочная), РИФ диагностическая), РИТ (диагностическая), РСК (Вассермана) – только по показаниям.

Аллергологический метод не применяется.

Профилактика предусматривает раннее выявление больных, их современное и эффективное лечение (пенициллин и его производные, эритромицин, препараты висмута, мышьяка, ртути), воздержание от случайных половых связей. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудители иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма)

Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii

Возбудители иксодового клещевого боррелиоза относятся к семейству Spirochaetaceae, роду – *Borrelia*.

Морфология. Боррелии относятся к прокариотам. Представляют собой извитую спираль длиной от 15 до 25 мкм и толщиной от 0,2 до 0,3 мкм. Имеют пенистую эластичную оболочку и цитоплазматическую мембрану, между которыми лежат 15-20 параллельных фибрилл, обвивающих тело клетки. Содержат до 20 кольцевых и линейных плазмид.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны, сравнительно легко окрашиваются анилиновыми красителями. По Романовскому-Гимзе окрашиваются в фиолетовый цвет.

Культуральные свойства. Боррелии являются облигатными анаэробами. Крайне требовательны к условиям культивирования. Оптимальная температура роста 33-37°C, время генерации составляет 12 ч. Боррелии культивируются в средах, обогащенных аминокислотами, витаминами, альбуминами бычьей и кроличьей плазмы. В настоящее время создана среда BSK-II, пригодная для изоляции и культивирования возбудителей болезни Лайма. Спирохеты, выращенные в среде, удовлетворительно сохраняются в низкотемпературном холодильнике (-70⁰ – -90⁰С) до нескольких лет, не теряя своих свойств, что позволяет создавать банки штаммов.

Токсинообразование. Белковых токсинов не продуцируют.

Антигенная структура. Возбудители болезни Лайма обладают сложной антигенной структурой. Они имеют белковые антигены фибриллярного аппарата (p41) и цитоплазматического цилиндра (p93), антитела к которым появляются на ранних стадиях заболевания, но не обладают защитными свойствами. Протективной активностью обладают антигены, представленные липидмодифицированными интегральными белками наружной мембраны, обозначаемые как osp (outer surface protein) A,B,C,D,E,F, детерминация синтеза которых осуществляется группой плазмид. OspA-антиген обладает антигенной вариабельностью, подразделяясь на 7 сероваров, и является видоспецифическим. В процессе жизненного цикла боррелий антигенный состав меняется. При их культивировании на питательных средах и в организме человека на поздних стадиях болезни у боррелий доминирует антиген ospA, тогда как при пребывании в клеще и в организме человека в раннем периоде заболевания у них преобладает антиген ospC.

Патогенность для животных. Круг поражаемых хозяев достаточно широк: птицы, грызуны, собаки, лошади, другие домашние и дикие животные.

Патогенез. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – трансмиссивное природноочаговое заболевание. Природные очаги ИКБ характерны для лесных ландшафтам умеренного климатического пояса. Возбудителем болезни Лайма в Северной Америке является вид *B. burgdorferi*, на Евро-Азиатском континенте – *B. garinii* и *B. afzelii*. Эти виды различаются между собой по антигенной структуре. География ИКБ в России тесно связана с ареалами основных переносчиков возбудителя – иксодовых клещей *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*. Резервуаром возбудителей в природе являются мелкие млекопитающие, главным образом лесные мыши.

Механизм заражения – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes*, выступающими также важнейшими резервуарами инфекции. В одном клеще могут находиться возбудители нескольких инфекций (различные боррелии, эрлихии, вирусы). При этом переносчик может передавать их человеку одновременно. Таким образом, боррелиозная инфекция может протекать как моноинфекция, так и микст-инфекция. Заражение происходит преимущественно в летний период. Восприимчивость людей высокая. От человека человеку заболевание не передается.

Антигенные различия возбудителей объясняют региональные особенности клинической картины боррелиозов Лайма. Считается, что ревматологические проявления болезни связаны, в основном, с *B. burgdorferi*, неврологические – с *B. garinii* и поздние кожные – с *B. afzelii*. Однако, несмотря на региональные различия, основные проявления заболевания сходны во всех странах.

В течении боррелиозной инфекции выделяют три стадии развития болезни:

- I стадия локальной инфекции с развитием патологического процесса в месте внедрения возбудителей;
- II стадия диссеминации (распространения) боррелий по организму от места его первичного внедрения;

- III стадия органных поражений как результат длительного патогенного воздействия возбудителей на органы и системы.

Разделение на стадии во многом условно. Заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую, или миновать какую-либо из них, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей.

Инкубационный период длится от 3 до 32 дней с момента укуса клеща. В месте укуса обычно развивается комплекс воспалительно-аллергических изменений кожи, проявляющихся в виде специфической, характерной для ИКБ мигрирующей кольцевой эритемы. Липидмодифицированные белки наружной мембраны обеспечивают способность боррелий прикрепляться и проникать в клетки хозяина. Локальное нахождение возбудителя на протяжении определенного периода времени обуславливает особенности клиники: относительно удовлетворительное самочувствие, слабовыраженный синдром общей интоксикации, отсутствие других характерных для ИКБ проявлений. Способность боррелий к самостоятельным поступательным движениям в тканях находит свое отражение в особенностях местного воспаления. В месте первоначального накопления возбудителя в центре эритемы боррелии подвергаются активному воздействию факторов воспаления, они теряют свою подвижность, их количество уменьшается, центр эритемы просветляется (кольцевидная эритема). Возникновение новых колец эритемы (мигрирующая эритема) связано с новыми генерациями боррелий.

В дальнейшем, гематогенно и лимфогенно возбудитель из первичного очага распространяется на другие участки кожи и внутренние органы (сердце, ЦНС, суставы). В ряде случаев заболевание на этой стадии, может переходить в латентную форму. Генерализация инфекции клинически сопровождается лихорадкой, симптомами общей интоксикации и полисистемными проявлениями (поражение лимфатических узлов, печени, селезенки, сердца, мышц, суставов, почек, головного мозга с вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек и др.). В результате взаимодействия боррелий с макрофагами происходит выделение ИЛ-1, который индуцирует воспалительный процесс. OspA-протеин принимает участие в развитии иммунопатологических реакций, индуцирующих артриты.

Боррелии в течение длительного времени могут сохраняться в организме человека.

Заболевание протекает доброкачественно. Прогноз благоприятный.

Саногенез. Для ИКБ характерно запаздывание гуморального иммунного ответа, возможно из-за длительного нахождения возбудителя в воротах инфекции при минимальном антигенном раздражении иммунной системы. Количество В-лимфоцитов, а также концентрация Ig M, Ig G, субкомпонентов C 3; C 5b; C 9 комплемента в сыворотке крови увеличиваются медленно. Пик Ig M приходится на период от 3 до 6 недель. Наибольшее значение имеют антитела к белку жгутиков osp C. Новый подъем антител рассматривают как прогрессирование болезни. Конечным этапом функционирования клеточного, гуморального иммунитета и системы комплемента является образование комплексов антиген-антитело с последующей их элиминацией или лизисом боррелий.

В процессе защитной воспалительной реакции большинство боррелий элиминируется. Однако в ряде случаев клеточные и гуморальные факторы резистентности не в состоянии справиться с возбудителем. Некоторые штаммы боррелий обладают повышенной устойчивостью к неспецифическим факторам защиты. Достаточно продолжительный период преиммунной стадии позволяет боррелиям «уклоняться» от медленно образующихся антител в местах, где воздействие иммуноглобулинов затруднено (эндотелиальные клетки, фибробласты, ЦНС. связочно-суставной аппарат). Проникновение возбудителя за гемато-эцефалический барьер позволяет ему избегать контактов с иммунной системой организма. Кроме того, при боррелиозной инфекции образование антител происходит медленно и в низких титрах, что недостаточно для

элиминации возбудителя. Высокая изменчивость боррелий также снижает эффективность гуморального иммунитета.

У пациентов с хроническим течением ИКБ возможно формирование гиперреактивности к антигенам боррелий, в основе которой лежит клеточный тип иммунного ответа. Это связано с тем, что по мере прогрессирования болезни все более возрастает активность лимфоцитов к широкому спектру белков боррелий (в том числе низкоспецифичных), что может привести к развитию аутоиммунных реакций.

Иммунитет при ИКБ нестерильный. Возможно повторное заражение человека при инфицировании другим генотипом боррелий.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат биоптаты кожи, синовиальная жидкость суставов, ликвор, сыворотка крови.

Микроскопический метод не используется.

Бактериологический метод проводится на 1 стадии заболевания (мигрирующая эритема, гриппоподобный комплекс, лимфаденит) – 1-3 нед.

Для обнаружения боррелий в ликворе и суставной жидкости используется ПЦР: праймеры к *ospA gene* и *rbbgene V. burgdorferi*.

Биологический метод не применяется.

Серологический метод осуществляется, начиная с 3-4 недели заболевания. С помощью ИФА или РИФ определяют IgM или нарастание титра IgG. Проблемой диагностики ИКБ является наличие у боррелий поверхностных белков перекрестнореагирующих с эпитопами многих инфекционных агентов, а также с некоторыми воспалительными и ревматоидными факторами при различных соматических заболеваниях. Используют иммуноблоттинг.

Аллергологический метод недостаточно разработан.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика сводится к использованию защитной одежды и борьбе с клещами. Специфическая профилактика не разработана.

Этиотропное лечение проводится антибиотиками тетрациклинового ряда.

Возбудители возвратных тифов (семейство Spirochaetaceae)

Возбудитель эпидемического возвратного тифа ***Borrelia recurrentis* (спирохета Обермейера)**

Морфология. Боррелии возвратного тифа имеют форму тонкой спирали длиной 8–20 мкм и толщиной 0,3–0,6 мкм с 3–8 равномерными вторичными завитками, с заостренными концами. Спор и капсул не образуют, подвижны. Имеют те же структурные элементы, что и бактерии: клеточную стенку, мембрану. В цитоплазме содержатся нуклеоид, рибосомы, включения. Между клеточной стенкой и мембраной по всей длине клетки расположены пучки фибрилл, которые прикреплены на концах клетки к базальным тельцам – блефаропластам.

Тинкториальные свойства. Боррелии хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в сине-фиолетовый цвет, грамотрицательны.

Культуральные свойства. Боррелии строгие анаэробы, культивируются на питательных средах, содержащих животные белки (сыворотку, асцитическую жидкость, кусочки органов) при температуре 28–30°C, при pH 7,2–7,4, однако при повторных пересевах микроорганизмы утрачивают патогенность для животных. Хорошо размножаются в куриных эмбрионах на хорион-аллантаической оболочке.

Ферментативные свойства. Биохимическая активность боррелий не изучена. Известно, что глюкоза усваивается ими гликолитическим путем с образованием молочной кислоты.

Токсинообразование. Патогенность боррелий связана с эндотоксином, освобождающимся при разрушении возбудителя под действием антител.

Антигенная структура. Боррелии не имеют сероваров, но в организме больного образуются особи с измененной антигенной структурой, чем объясняется рецидивирующий характер заболевания.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные возвратным тифом не болеют.

Патогенез. Эпидемический возвратный тиф – антропонозная инфекция. Единственным источником инфекции служит больной человек, в периферической крови которого находятся боррелии. Механизм передачи – трансмиссивный, путь передачи – контаминационный. Передача возбудителя осуществляется платяной, реже головной и лобковой вшами. Боррелии попадают в кишечник насекомого, а затем в гемолимфу, где происходит их размножение.

Человек заражается возвратным тифом в результате втирания в кожу гемолимфы раздавленных вшей при расчесывании места укуса. Боррелии, попав в организм, внедряются в клетки лимфоидно-макрофагальной системы, через лимфатические сосуды поступают в кровь, вызывая боррелиемию, затем проникают в селезенку, печень, костный мозг, где размножаются. Периодическое поступление спирохет из этих органов в ток крови обуславливает развитие повторных лихорадочных приступов. Значительное количество возбудителей разрушается под действием антител, в кровь попадает эндотоксин, который определяет симптомы интоксикации.

Под воздействием антител в капиллярах внутренних органов образуются агрегаты из боррелий, нагруженных тромбоцитами, которые вызывают расстройство местного кровообращения, развиваются некрозы и инфаркты в печени, селезенке, сердечной мышце и других органах.

Приступ лихорадки заканчивается в связи с гибелью боррелий. Часть из них внедряется в клетки ЦНС, костного мозга, селезенки и дают начало новой популяции, отличающейся от исходной по антигенному составу. Это связано с наличием большого набора белковых антигенов, синтез которых кодируется разными генами, часть которых находится в неактивной форме. В результате перегруппировок в хромосоме происходит активация «молчащего» гена и появление нового антигенного варианта. Поступающие в кровь новые антигенные варианты боррелий обуславливает возникновение второго приступа лихорадки. После нескольких приступов (от 3 до 10) образуются антитела, обезвреживающие все разновидности боррелий, наступает выздоровление.

При первом приступе лихорадка держится 6-7 дней, затем в течение 5–7 дней отмечается апирексия (период нормальной температуры). Продолжительность каждого последующего периода уменьшается, а период апиреksии удлиняется.

Болезнь может осложняться менингитом, увеитом, иритом, иридоциклитом, у беременных – абортom. К числу наиболее опасных осложнений относятся инфаркты, абсцесс и разрыв селезенки. Возможно присоединение вторичной бактериальной флоры, в том числе сальмонеллезной инфекции (желчный тифоид). Экскреты больного боррелий не содержат.

При своевременном лечении летальность не превышает 1%.

Иммунитет после перенесенной инфекции гуморальный, нестойкий, возможны повторные заболевания.

Микробиологическая диагностика

Микроскопический метод является основным диагностическим исследованием при возвратном тифе. У больного во время приступа болезни (высокой температурной реакции) берут кровь, готовят препарат «толстая капля» микроскопируют в темном поле, исследуют методом Бурри, и окрашивают по Романовскому-Гимзе. В мазках видны боррелии окрашенные в сине-фиолетовый цвет.

В период апирекции рекомендуется применять метод обогащения. У больного из вены берут 8–10 мл крови, отделяют сыворотку, центрифугируют при 3000 об/мин в течение 45–60 мин, из образовавшегося осадка готовят толстые мазки. Окрашивают и изучают также как и мазки из крови.

Бактериологический метод не применяется из-за сложности культивирования.

Биологический метод используют для дифференциации эпидемического и эндемического возвратного тифа. Животных заражают кровью больного. Белые мыши и крысы заболевают при заражении *V. recurrentis*, а морские свинки от возбудителей эндемического возвратного тифа.

Серологический метод не имеет широкого применения. Можно использовать реакцию на грузки боррелий тромбоцитами (реакция Риккенберга-Брусина). Для этого сыворотку больного смешивают с цитратной плазмой здоровой морской свинки в равных объемах. К трем объемам смеси добавляют один объем лабораторной культуры боррелий, смесь ставят в термостат на 15 мин при 37⁰С, после чего каплю смеси, взятую со дна пробирки, изучают в темном поле. При наличии специфических антител тромбоциты крови морской свинки адсорбируются на поверхности боррелий и препятствуют их движению.

Аллергологический метод не применяется.

Профилактика и лечение. Раннее выявление и госпитализация больных, борьба с педикулезом. Специфическая профилактика не разработана.

Лечение антибиотиками тетрациклинового ряда, левомицетин, ампициллин.

Возбудители эндемического (клещевого) возвратного тифа

Возбудителями клещевого возвратного тифа – природно-очаговой трансмиссивной инфекции – являются многие виды боррелий: *V. duttoni* (африканская), *V. persica* (азиатская) и др. (более 20 видов), которые дифференцируются по антигенной структуре.

Для каждого природного очага характерен определенный вид возбудителя.

По морфологическим и биологическим свойствам возбудители близки к *V. recurrentis*.

Клещевой возвратный тиф эндемичен. Резервуаром боррелий в природных очагах служат мышевидные грызуны (лесные полевки, песчанки и др.), а переносчиками – клещи рода *Ornithodoros*. Клещи сохраняют боррелии в своем теле пожизненно (свыше 10 лет), передают их потомству трансовариально, поэтому могут рассматриваться наряду с дикими грызунами в качестве природного резервуара.

Клещи-орнитодарины распространены в местностях с жарким летом. Их биотопом служат норы, пещеры, мусор глинобитных построек, сараев, гроты, где происходит циркуляция возбудителя от диких грызунов и обратно.

Патогенез эндемического возвратного тифа такой же как и при эпидемическом возвратном тифе.

Механизм заражения человека – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный. Передача возбудителей происходит при укусе инфицированного клеща через слюну, выделяемую при кровососании. На месте укуса образуется папула – первичный аффект.

Течение эндемического возвратного тифа сходно с течением эпидемического возвратного тифа, но отличается мягкостью, большим числом приступов и их нерегулярностью.

Болезнь чаще возникает весной и летом среди людей, вновь прибывающих в местность природного очага возвратного тифа (экспедиции, воинские части и т.п.).

Перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет.

Микробиологическая диагностика.

Микроскопический метод основывается на обнаружении боррелий в периферической крови, взятой в период лихорадки.

Биологический метод. Для дифференциации от эпидемического возвратного тифа заражают морских свинок кровью больного. Через 5-7 дней животные заболевают, в крови у них обнаруживаются боррелии.

Профилактика. Уничтожение клещей в местах их обитания (дезинсекция), защита человека от их укусов. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель лептоспироза – *Leptospira interrogans*

Возбудитель лептоспироза относится к семейству Leptospiraceae, роду – *Leptospira*.

Морфология. Лептоспиры представляют собой нежные, спирально извитые микроорганизмы с 12-18 мелкими первичными завитками. Концы лептоспир утолщены и загнуты в виде крючков (вторичные завитки) и придают им S- или C-образную форму. Встречаются с одним крючком и бескрючковые штаммы лептоспир. Длина лептоспир – 6-20 мкм, толщина – 0,1 мкм. Спор, капсул и жгутиков не образуют. Лептоспиры имеют ультраструктуру, типичную для прокариотической клетки. Характерной особенностью является наличие локомоторного аппарата – осевой нити (аксостилия). Осевая нить представлена 1-2 фибриллами, состоит из белка флагеллина и обеспечивает движение лептоспир. С активной подвижностью лептоспир связана их высокая инвазионная способность.

Тинкториальные свойства. Лептоспиры плохо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Обычно их изучают в живом состоянии с использованием темнопольной и фазово-контрастной микроскопии.

Культуральные свойства. Лептоспиры – хемоорганотрофы, основными источниками энергии и углерода служат липиды, поскольку лептоспиры не обладают способностью синтезировать жирные кислоты. Являются микроаэрофилами. Культивируются на питательных средах, содержащих сыворотку или сывороточный альбумин. Рост медленный, при оптимальной температуре 28-30° С появляется на 5-7 сут культивирования, иногда позже. Лептоспиры не вызывают помутнения питательной среды и выявляются в темном поле зрения.

Ферментативные свойства. Синтезируют ферменты оксидазу и каталазу.

Токсинообразование. Лептоспиры содержат эндотоксин, вырабатывают ряд факторов агрессии: гиалуронидазу, фибринолизин, гемолизин, лецитиназу, липазу.

Антигенная структура. Род лептоспир состоит из одного вида, включающего 39 серогрупп и свыше 200 сероваров. Лептоспиры содержат общеродовой антиген белковой природы, а также вариантоспецифический поверхностный антиген липополисахаридной природы. Представители одних серогрупп (*L. icterohaemorrhagiae*) вызывают желтушный лептоспироз, других (*L. pomona*, *L. grippityphosa*) – безжелтушную форму заболевания.

Кроме патогенных в природе обитают и сапрофитные лептоспиры (*L. biflexa*).

Патогенность для животных. В естественных условиях резервуаром лептоспир являются грызуны (полевки, хомяки, мыши, крысы и др.), домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, собаки), промысловые животные (лисицы, песцы, нутрии). Среди животных наблюдаются эпизоотии, во время которых отмечаются заболевания лептоспирозом в острой и хронической форме.

В организме животных лептоспиры концентрируются, главным образом в почках (в извитых канальцах) и выделяются наружу с мочой, загрязняя внешнюю среду, где лептоспиры сохраняют жизнеспособность в течение нескольких недель.

Из лабораторных животных наиболее чувствительны к лептоспирам золотистые хомяки, морские свинки и кролики-сосунки.

Патогенез. Основным источником лептоспир в природных очагах являются дикие грызуны. Из сельскохозяйственных животных – свиньи и крупный рогатый скот. Больные животные выделяют лептоспиры во внешнюю среду с мочой и инфицируют воду, корма,

пастбища, почву и другие объекты внешней среды, через которые заражаются здоровые животные и люди.

Механизмы передачи возбудителя – алиментарный, контактный. Основные пути передачи: водный, пищевой, контактно-бытовой, прямой и непрямой контакт. Заражение лептоспирами человека происходит при употреблении воды и пищевых продуктов, инфицированных мочой больных животных, а также при купании в зараженных водоемах. Человек как источник инфекции существенной роли не играет. Заболевание носит сезонный характер (пик – июль-август).

Наиболее частыми в России возбудителями лептоспироза являются серовары *L. romona*, *L. monijkov*, *L. grippothyphosa*, *L. tarassovi*, *L. canicola*, *L. icterohaemorrhagiae*.

Входные ворота инфекции – слизистые оболочки пищеварительного тракта, глаз, носа, поврежденные кожные покровы.

Инкубационный период при лептоспирозе равен 5-10 сут.

Лептоспироз представляет собой циклически развивающийся инфекционный процесс и в его патогенезе можно выделить несколько фаз. В первой фазе происходит заражение. Первичный аффект на месте внедрения отсутствует. Во второй фазе лептоспиры по лимфатическим путям проникают в кровь, вызывая кратковременную бактериемию, а затем в макрофаги печени, селезенки, почек, легких, где размножаются, особенно интенсивно в печени. .

Первая и вторая фаза соответствуют инкубационному периоду.

В третьей фазе (совпадает с началом болезни) – повторной бактериемии и токсинемии – лептоспиры, размножившиеся в паренхиматозных органах, повторно проникают в кровь. Происходит распад возбудителя с освобождением токсических субстанций и продуктов метаболизма, за счет которых наступает резкая интоксикация организма, генерализованное поражение кровеносных капилляров с развитием отека и множественных геморрагий на кожных покровах и внутренних органах. Может развиваться желтуха за счет гемолиза эритроцитов. Наиболее тяжело протекает процесс, вызванный сероварами *L. icterohaemorrhagiae*. Основным фактором патогенности лептоспир является эндотоксин, выделяющийся при разрушении возбудителя и вызывающий общую интоксикацию, а также кровоизлияния за счет повышения проницаемости сосудов, разрушения эндотелия и выпотевания крови из сосудов в ткани. Некоторые серовары продуцируют плазмокоагулазу, фибринолизин, цитотоксины.

В четвертой фазе лептоспиры, неразрушенные в кровеносном русле, проникают повторно во внутренние органы, вызывая дегенеративные и некротические изменения печеночной паренхимы, повреждение эпителия почечных канальцев с возможным развитием острой почечной недостаточности. Реже развиваются менингоэнцефалит, поражение легких и других органов. В пятой фазе формируется гуморальный и клеточный иммунитет, организм очищается от возбудителя и наступает выздоровление. Лептоспиры выделяются из организма больного с мочой.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования – кровь, моча, спинномозговая жидкость, сыворотка крови больного, секционный материал, пробы воды. В первые 5 дней заболевания проводят бактериоскопическое, бактериологическое и биологическое исследование крови и ликвора, с 10 сут – бактериоскопию мочи, а с конца первой недели – серологический анализ.

Микроскопический метод. Из исследуемого материала готовят препарат «раздавленной капли» и микроскопируют его в темном поле зрения. В положительном случае видны серебристо-белые лептоспиры с активным и разнообразным движением (поступательным, вращательным и сгибательным). Для обнаружения лептоспир в исследуемом материале можно использовать окраску мазков методами негативного контрастирования (с конго красным) и иммунофлюоресценции.

Бактериологический метод. Кровь, ликвор, мочу засевают в жидкие питательные среды (Ферворта-Вольфа и ее модификации, Терских и др.). В качестве основного

компонента этих сред используют инактивированную кроличью сыворотку. Посевы ставят в термостат при температуре 28-30°C. Для определения роста лептоспир каждые 7-10 дней в течение 2 мес микроскопируют в темном поле. При отсутствии роста в течение 3 мес результаты считают отрицательными. Серогруппу и серовар выделенной культуры устанавливают в РА с набором диагностических сывороток.

Биологический метод. Внутривентриального или подкожно заражают исследуемым материалом морских свинок, крольчат, и золотистых хомяков 2-3 недельного возраста. В положительном случае, примерно, через неделю животные заболевают. Препараты из крови мочи и органов микроскопируют в темном поле и делают посевы для выделения чистой культуры лептоспир.

Серологический метод. В крови больного лептоспирозом к концу 1 нед появляются антитела. Ставят реакцию агглютинации – лизиса с сывороткой больного и эталонными культурами лептоспир разных серогрупп и сероваров. Учет результатов реакции проводят в препаратах «раздавленная капля» в темном поле. В положительном случае в первых разведениях сыворотки наблюдается полное растворение лептоспир, в последующих разведениях – агглютинация лептоспир и появление аггломератов в виде «паучков». Положительными считаются титры 1:100 и выше. Реакцию рекомендуется ставить повторно для установления нарастания титра антител. Применяют также РПГА, в которой используют диагностикум из эритроцитами с адсорбированными на них лептоспирами.

В последние годы для диагностики лептоспирозов разрабатываются реакция иммунодиффузии, ПЦР.

Аллергологический метод не применяется.

Профилактика и лечение. Охрана источников водоснабжения от загрязнения, обеззараживание воды, запрещение купания в водоемах, расположенных в эндемической местности и употребление воды из открытых водоемов. Борьба с грызунами. Ношение спецодежды при уходе за больными животными. Вакцинация сельскохозяйственных животных.

Лица высокого риска заражения подлежат иммунизации убитой корпускулярной вакциной. Вакцина содержит лептоспиры четырех наиболее распространенных сероваров, вводится подкожно, двукратно с интервалом в 7 дней. Через год проводится ревакцинация.

Для специфического лечения применяют иммуноглобулин из крови гипериммунизированных волов, содержащий антитела к различным сероварам лептоспир. Эффективны также антибиотики (пенициллин, тетрациклины).

Возбудители кампилобактериоза

Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter fetus

Кампилобактериоз – инфекционное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением пищеварительного тракта. Возбудитель впервые выделен в 1909 г из эмбрионов при инфекционных абортах у овец.

Возбудители кампилобактериоза относятся к семейству *Campylobacteriaceae*, роду *Campylobacter* включающему 13 видов, из которых наибольшее значение в патологии человека имеют: *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. fetus*. Виды *C. concisus* и *C. sputorum* являются комменсалами полости рта и, возможно играют роль в патогенезе пародонтита. Виды *C. fennelliae*, *C. cinaedi*, *C. hyointestinalis* встречаются в толстом кишечнике при иммунодефицитных состояниях различной природы.

Установлено, что в качестве этиологического фактора острых инфекционных заболеваний кампилобактеры встречаются не реже, чем сальмонеллы, шигеллы, ротавирусы и вызывают от 3–15 % кишечных инфекций.

Морфология. Кампилобактер – тонкая полиморфная палочка размером 0,2–0,5 x 0,5–8,0 мкм, имеющая до 2 завитков и С- или S- образную форму. Существует как в виде одиночных, так и попарно расположенных, не разошедшихся после деления клеток,

напоминающих форму «крыльев чайки». При длительном культивировании кампилобактер приобретает кокковидную или гиперспирализованную форму. Спор и капсул не образует. Имеет жгутики, которые в 2-3 раза длиннее клетки и обеспечивают высокую подвижность с «штопорообразным» и поступательным характером движения. Встречаются монотрихи и амфитрихи.

Тинкториальные свойства. Микроорганизм хорошо воспринимает анилиновые красители. Грамотрицателен, но в природных субстратах, главным образом, фекалиях, плохо окрашивается по Граму.

Культуральные свойства. Кампилобактеры – микроаэрофилы и капнофилы, т.е. микроорганизмы, требующие для роста и размножения пониженного содержания кислорода и повышенной концентрации углекислого газа. Энергию эти бактерии освобождают из аминокислот и трикарбоновых кислот, но не из нативных углеводов. Оптимальной газовой смесью для культивирования является смесь, состоящая из 85% азота, 5% кислорода, 10% углекислого газа.

На простых питательных средах и средах Ресселя кампилобактер не растет. Для культивирования применяют среды, содержащие 7-10% эритроцитов, а также вещества, повышающие аэротолерантность кампилобактеров и снижающие окислительно-восстановительный потенциал среды. Культивируют микроорганизм на мясных, печеночных, кровяных средах, а также на элективных для кампилобактерий – кампилобактагар, эритрит-агар, железо-эритрит – кровяной агар. При диагностике заболеваний, вызванных кампилобактериями, для подавления сопутствующей микрофлоры, в питательные среды добавляют смесь антибиотиков, таких как рифампицин, полимиксин В, ристомидин, цефалотин, фузидин и др. Через 48–72 ч на питательных средах кампилобактер образует 2 типа колоний. Колонии первого типа округлые, чаще неправильной формы с ровными краями 2-8 мм в диаметре, бесцветные или светло-серые, прозрачные гомогенные, напоминают по виду капли воды, не вязкой консистенции. Не способны к гемолизу, при длительном культивировании приобретают серебристо-матовый оттенок. Колонии второго типа имеют правильную округлую форму с ровными краями, блестящей гладкой поверхностью 1-2 мм в диаметре, гомогенные, не вызывают гемолиза, обладают не вязкой консистенцией. При длительном культивировании центр колоний второго типа уплотняется и образуется желтоватый пигмент.

На жидких средах кампилобактер образует диффузное помутнение с трудно ресуспендируемым осадком. На полужидких питательных средах растет в виде диска, расположенного на глубине 1–4 мм от поверхности питательной среды. При росте в условиях анаэробноза отмечается помутнение по всей полужидкой среде.

Ферментативные свойства. Кампилобактер не способен к окислению или ферментации углеводов. Оксидазо- и каталазоположителен. Не гидролизует желатин и мочевины, реакции с метиловым – красным и Фогес – Проскауэра отрицательны. Продуцирует цитохромоксидазу. Восстанавливает нитраты в нитриты. Молоко не сворачивает. Некоторые виды образуют сероводород.

Токсинообразование. Кампилобактер характеризуется рядом факторов, способствующих развитию заболевания:

1. жгутики – обуславливают подвижность в слизи и перемещение вдоль эпителия;
2. адгезины – обеспечивают прикрепление к эпителиоцитам кишечника;
3. термолабильный энтеротоксин, повышающий уровень цАМФ и по механизму действия сходный с аналогичными токсинами холерного вибриона и кишечной палочки;
4. термостабильный энтеротоксин, освобождающийся после гибели бактерий и проявляющий свойства энтеротоксинов грамотрицательных бактерий;
5. цитотоксин оказывает повреждающее действие на слизистую толстого кишечника, что приводит к изменениям дизентериеподобного характера.

Антигенная структура. Содержит O-, H-, K –антигены, а также кислоторастворимые белковые фракции, имеющие значение в серотипировании. *S. jejuni*, *S.coli* являются серологически гетерогенными. По O – антигену различают более 50 серогрупп.

Патогенность для животных. Кампилобактеры обнаружены практически у всех видов домашних и диких животных, птиц. Из лабораторных животных чувствительны морские свинки, хомяки.

Патогенез. Основной источник заболевания – сельскохозяйственные животные и птицы, многие из которых являются естественным резервуаром бактерий, а также человек – больной или бактерионоситель.

Механизм передачи алиментарный. Основной путь передачи – пищевой (сырое молоко, мясо). Дополнительные – водный (вода, загрязненная испражнениями животных) и контактно-бытовой (несоблюдение санитарно-гигиенических мероприятий при уходе за больными животными, при кулинарной обработке продуктов).

Входные ворота – слизистая тонкого кишечника.

Инкубационный период до 10 дней, чаще 1–5, у детей 1–3 дня.

Динамика распространения по организму: входные ворота – межклеточная жидкость – лимфа – лимфатические узлы.

Кампилобактеры резистентны к действию желчи и быстро колонизируют слизистую тонкого кишечника. Затем проникают через мембрану клеток, межклеточные пространства, размножаются, что приводит к отеку, гиперплазии слизистой оболочки, появлению эрозий, образующих при слиянии крупные изъязвления. ЛПС, высвобождающийся при разрушении бактерий, обуславливает развитие умеренно выраженной интоксикации, проявляющейся в виде бледности кожных покровов, вялости, снижения аппетита, повышения температуры.

Процесс носит локализованный характер. При снижении барьерной функции лимфоузлов возможно возникновение генерализованных септических форм.

Патогенез и степень тяжести заболевания находится в прямой зависимости от количества бактерий, попавших в организм, патогенности штамма кампилобактерий.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются гастроэнтерит, гастроэнтероколит, энтерит. В тяжелых случаях развиваются признаки дегидротации. Реже возникают реактивные артриты, менингиты, холециститы. Наиболее тяжело процесс протекает у детей.

Заболевание носит сезонный характер и регистрируется в основном в летнее время. Чаще возникает в виде спорадических случаев, реже в виде вспышек.

Наиболее поражаемыми органами являются слизистая, подслизистая оболочки, лимфатические узлы кишечника.

Выведение возбудителя во внешнюю среду осуществляется с испражнениями.

Механизмы саногенеза связаны с антибактериальными антителами, которые образуются в ранние сроки заболевания в высоких титрах (В – тип иммунного ответа).

Микробиологическая диагностика. В связи с тем, что симптоматика кампилобактериоза не отличается четкостью и не дает оснований для создания надежной схемы дифференциальной клинической диагностики заболевания, лабораторному исследованию отводится решающая роль.

Материалом для исследования служат испражнения, содержимое прямой кишки, полученное ректальным тампоном с глубины не менее 8 см, кровь, а также фекалии и фрагменты кишечника погибших животных, корм, вода, пищевые продукты, смывы с поддонов и предметов. Абсолютным показанием к исследованию испражнений на кампилобактериоз является гемоколит. Забор материала от больного следует проводить как можно в более ранние сроки заболевания, желательнее до начала антибиотикотерапии и далее в течение всего срока заболевания при появлении крови в стуле. Допускается хранение исследуемого материала в течение 1 ч при 4 ° С. При необходимости транспортировки в течение времени превышающего 1 ч. следует применять консервирующие среды.

Микроскопический метод носит ориентировочный характер и проводится в случаях наличия большого количества бактерий в исследуемом материале (чаще испражнениях). Исследование тонкого мазка, окрашенного водным фуксином или кристаллическим фиолетовым, позволяет обнаружить кампилобактерии. Для выявления бактерий в испражнениях применяется фазово-контрастная и люминесцентная микроскопии.

Бактериологический метод является основным методом диагностики при кампилобактериозе. Посевы делают на специальные питательные среды с добавлением антибиотиков для подавления сопутствующей микрофлоры и инкубируют в микроаэрофильных условиях, которые достигаются применением анаэростана и газовой смеси заводского изготовления, состоящей из 85% азота, 5% кислорода, 10% углекислого газа, сжиганием бытовой свечи в стеклянном эксикаторе с плотно притертой крышкой или пространстве анаэростана с одновременным откачиванием воздуха до – 0,8 атм. шкалы манометра микроанаэростана при 37° и 42 ° С 48 ч. После получения типичных колоний идентификацию проводят по совокупности признаков (табл. 22).

Серологический метод играет важную роль при масштабных эпидемиологических исследованиях, в лабораторной диагностике заболевания используется реже. Применяется РА, РСК, РНГА, РИФ, ИФА, ИЭФ.

Биологический метод не применяется.

Аллергологический метод не применяется, так как тип иммунного ответа В.

Профилактика и лечение заболевания. Мероприятиями по отношению к источнику заболевания являются: раннее выявление и лечение носителей и больных кампилобактериозом. Лечение осуществляется антибиотиками, с этой целью применяют цефалоспорины, макролиды, тетрациклины.

Таблица 22

Дифференциальные признаки рода кампилобактер

| Вид | Подвижность в раздавленной капле | Температурные условия роста | | Гидролиз гипсурата | Образование каталазы | Образование сероводорода | Восстановление нитратов | Чувствительность к | |
|------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------|
| | | 25 ⁰ С | 42 ⁰ С | | | | | цефалотину | налидиксовой кислоте |
| <i>C. coli</i> | + | - | + | - | + | ± | + | - | + |
| <i>C. fetus</i> | + | + | ± | + | + | - | - | + | - |
| <i>C. jejuni</i> | + | - | + | + | + | - | + | - | + |
| <i>C. lari</i> | ± | - | + | - | ± | + | + | + | - |

Мероприятия по отношению к механизму и путям передачи включают строгое соблюдение ветеринарно-санитарных и санитарно-гигиенических правил при уходе за сельскохозяйственными животными, переработке, транспортировке, хранении пищевых продуктов, выполнение норм личной гигиены, защиту водоемов от загрязнения сточными водами, особенно животноводческих хозяйств.

Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель хеликобактериоза

Helicobacter pylori

Род *Helicobacter* относится к семейству *Helicobacteraceae* и включает более 10 видов, из которых в патологии человека ведущая роль принадлежит *Helicobacter pylori*. Первые штаммы, так называемого, «желудочного кампилоактера» были выделены в 1982 г. в

Австралии из образцов биоптатов слизистой оболочки желудка человека и названы *S. pylori*. К 1989 г. было показано, что выделенный микроорганизм по некоторым свойствам резко отличается от других кампилобактеров, таким как, морфологические, составом жирных кислот, рибосомальной нуклеиновой кислотой. Были выявлены резкие отличия в антибиотикочувствительности, в чувствительности к изменениям pH. Таким образом, *S. pylori* был выделен в отдельный род *Helicobacter*.

Морфология. Хеликобактер имеет спиральную, S-образную или палочковидную форму. Размер клетки 2,0–6,5 x 0,5–0,6 мкм. При длительном культивировании клетки приобретают овоидную форму. Лофотрих или монотрих, имеет от 1 до 6 жгутиков, обеспечивающих высокую подвижность бактерии. Жгутики покрыты чехлом и имеют на концах вздутия. Спор и капсул не образует.

Тинкториальные свойства. По Граму окрашивается отрицательно.

Культуральные свойства. *H. pylori* – микроаэрофил и капнофил. В атмосфере воздуха, обогащенного CO₂ и анаэробных условиях рост вариабелен. Оптимальная температура роста 37° С, pH 4,0–6,0. При 25° С не растет. Хеликобактер культивируют на специальной среде для кампилобактера, шоколадном и кровяном агаре в микроаэрофильных условиях. Через 48–72 ч на твердых питательных средах образует прозрачные блестящие мелкие, около 1 мм в диаметре, колонии. На кровяном агаре некоторые штаммы проявляют гемолитическую активность. В жидких средах образует поверхностную голубовато-серую пленку и незначительное диффузное помутнение.

Ферментативные свойства. Инертен к углеводам. Каталаза- и оксидазоположителен. По способности к восстановлению нитрата и гидролизу гиппурата вариабелен. Продуцирует уреазу и щелочную фосфатазу. Не свертывает молоко, не ферментирует глюкозу.

Токсинообразование. Хеликобактер колонизирует слизистую оболочку антрального отдела желудка, вызывая ее воспаление и повреждение за счет следующих факторов:

1. жгутики обуславливают подвижность и связанный с нею хемотаксис, помогают микроорганизму укрыться от действия соляной кислоты в толще слизи и на поверхности эпителиоцитов;
2. уреазы – гидролизует мочевины и защищает хеликобактер от действия соляной кислоты;
3. муциназа – фермент, разрушающий муцин, содержащийся в желудочной слизи, что приводит к локальному снижению ее вязкости;
4. протеиновый цитотоксин (цитотоксин А) – вызывает вакуолизацию эпителиальных клеток и повреждает межклеточные мостики;
5. адгезины – обеспечивают прикрепление к эпителиоцитам, в результате чего возникают дистрофические изменения, снижается функциональная активность эпителиальных клеток;
6. инвазин – обеспечивает способность к инвазии, предохраняющей микроб от защитных факторов макроорганизма;
7. фосфолипазы – разрушают слой гидрофобной, содержащей фосфолипиды, слизи, предохраняющей эпителий от прямого воздействия соляной кислоты и пепсина;
8. протеазы – разрушают защитные белковые комплексы (компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления и др.);
9. поверхностный белок, связывающий плазминоген и превращающий его в плазмин, который вовлекается в деградацию тканей (гидролизует коллаген и фибринонектин);
10. продукт гена *ice A* – фактор вирулентности, образование которого индуцируется при контакте микроба с эпителиальными клетками;
11. ЛПС, боковые О-цепи, которого сходны с Lewis антигенами, общими для антигенов всех групп крови. В связи с этим возникает антигенная мимикрия.

Патогенность для животных. Животные не чувствительны к хеликобактеру.

Патогенез. Источник заболевания – больной, носитель. Механизм передачи фекально-оральный, путь передачи – контактно-бытовой. Не исключается возможность передачи орально-оральным путем, так как микроорганизм обнаружен в зубном налете.

Входные ворота – слизистая желудка.

Попадая в просвет желудка хеликобактер продуцирует уреазу, под действием которой мочевины, всегда присутствующая в желудке, преобразуется в аммиак и CO_2 . Данные соединения нейтрализуют соляную кислоту и создается область локального защелачивания вокруг бактерий, что является приемлемым условием для их существования. Под влиянием фермента муциназы разрушается муцин, содержащийся в желудочной слизи, что приводит к снижению ее вязкости. В дальнейшем *H. pylori* подавляет процесс синтеза муцина в желудке. Таким образом, благодаря щелочной реакции среды, изменению свойств слизи, высокой подвижности микроорганизмы преодолевают слизистый барьер и адгезируются на эпителии антрального отдела желудка. После адгезии хеликобактер интенсивно размножается и колонизирует всю слизистую антрального отдела желудка вызывая ее повреждение и воспаление. Данные явления сопровождаются развитием хронического гастрита, который может прогрессировать в диффузный атрофический гастрит.

При прогрессировании процесса воспаление распространяется на все тело желудка. Начинают преобладать атрофические изменения слизистой оболочки желудка и развивается диффузный атрофический пангастрит. Образуются эрозии, язвенные дефекты слизистой. У определенной части инфицированных возникает язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома желудка.

Тяжесть клинического течения хеликобактериоза во многом зависит от степени патогенности штаммов возбудителя, что определяется наличием и особенностями цитотоксических генов. Наиболее часто язвенная болезнь и рак желудка развиваются при колонизации штаммами *H. pylori*, имеющими S1/ m1 вариант *vac A* или *cag A* гены. Эти штаммы по своим вирулентным свойствам примерно в 4 раза превосходят другие штаммы *H. pylori*. Не менее важную роль в развитии заболевания играет состояние систем нейрогуморальной регуляции кислотообразующей функции желудка и естественной резистентности организма

Хеликобактерная инфекция является одной из самых распространенных в мире. По некоторым оценкам около половины населения земного шара инфицированы этим возбудителем. У большинства людей заражение происходит в возрасте до 20 лет, однако, заболевание может развиваться спустя несколько лет.

Наиболее поражаемые органы. Слизистая желудка.

Выведение возбудителя в окружающую среду происходит с испражнениями.

Механизмы саногенеза. Основная роль в защите от инфекции принадлежит Ig A, обладающим способностью предотвращать адгезию хеликобактерий. Но при хроническом течении заболевания функций антител класса A недостаточно. Наряду с Ig A образуются Ig M, Ig G – антитела, которые активируют комплемент и инициируют развитие нейтрофильной реакции. Большое значение в защите организма от хеликобактера принадлежит клеточному звену иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются биоптаты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, испражнения.

Микроскопический метод. Достоверные результаты исследования микроскопическим методом могут быть получены при изучении нескольких образцов слизистой желудка: по два из антрального отдела и из тела желудка. Бактерии выявляют по типичным морфологическим особенностям и характерной подвижности. Используют фазово-контрастную, а также люминесцентную микроскопию мазков, окрашенных акридиновым оранжевым

Бактериологический метод является основным в диагностике хеликобактериоза. Поскольку биопсийные образцы слизистой оболочки желудка нередко контаминированы

сопутствующей микрофлорой, то в питательные среды добавляют антибиотики. Исследуемый материал засевают на питательные среды. Посевы инкубируют 5 -7 сут при 37° С. Выросшие колонии идентифицируют по морфологии, подвижности, способности расти в микроаэрофильных условиях, отсутствию роста в аэробных и анаэробных условиях и при 25° и 42°С, определяют оксидазную, уреазную и каталазную активности. Кроме этого, проводят ПЦР для обнаружения фрагментов генома *H. pylori*.

В настоящее время широко применяют методы косвенного обнаружения хеликобактера в биоптатах, среди которых чаще используют определение уреазной активности (кло-тест).

Биологический метод не применяется, так как животные не чувствительны.

Серологический метод. Для определения антител в сыворотке крови применяют РСК, ИФА, иммуноблотинг. Непрямой метод ИФА выявляет антихеликобактерные антитела, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов Ig M, Ig G, Ig A, что позволяет дифференцировать различные стадии течения заболевания.

Аллергологический метод не применяется, так как преобладает В тип иммунного ответа.

Профилактика и лечение. Для лечения используют антибиотики группы макролидов, тетрациклин, фуразолидон, метронидазол, тинидазол и др. У *H. pylori* отмечается повышенная резистентность к антибиотикам, поэтому требуется определение чувствительности выделенных микроорганизмов к ним.

Профилактические мероприятия в отношении источника заболевания заключаются в раннем выявлении и полноценном лечении больных и носителей, выполнении санитарно-гигиенических мероприятий в быту. Возможность передачи *H. pylori* орально-оральным обуславливает ужесточение мер личной профилактики в семьях, где имеются инфицированные.

Специфическое лечение и профилактика не разработаны. Вакцины для профилактики хеликобактериоза находятся в стадии разработки.

Патогенные риккетсии

Эти бактерии относятся к классу Alphaproteobacteria и образуют отдельный порядок Rickettsiales. Патогенными для человека являются представители семейства – Rickettsiaceae, которое делится на роды: Rickettsia, Orientia. Деление риккетсий на роды основано на различии в антигенном строении и локализации их в пораженной клетке.

В инфекционной патологии основное значение имеют риккетсии группы сыпного тифа (*R. prowazekii* – возбудитель эпидемического сыпного тифа и *R. typhi* – возбудитель крысиного сыпного тифа) и группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ): *R. rickettsii* – возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор (в Америке), *R. conorii* – возбудитель марсельской лихорадки (преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей), *R. sibirica* – возбудитель клещевого сыпного тифа Северной Азии (Северная и Центральная Азия, включая регионы юга Сибири и Дальнего Востока), *R. akari* – возбудитель осповидного (везикулезного) риккетсиоза, *R. australis* – возбудитель австралийского риккетсиоза, *R. japonica* – возбудитель японской клещевой пятнистой лихорадки; группа цуцугамуши: *Orientia tsutsugamushi* – возбудитель лихорадки цуцугамуши; группа лихорадки Ку: *Coxiella burnetii* – возбудитель лихорадки Ку. Риккетсиозные заболевания подразделяются на антропонозы (сыпной тиф, рецидивирующий сыпной тиф) и природно-очаговые зоонозы (остальные инфекции, вызванные риккетсиями).

Возбудитель тифа сыпного эпидемического (тифа сыпного вшивого) *Rickettsia prowazekii*

R. prowazekii относится к риккетсиям группы сыпного тифа, к порядку Rickettsiales, семейству Rickettsiaceae.

Морфология. Риккетсии Провачека полиморфные микроорганизмы, имеют форму кокков диаметром около 0,5 мкм или небольших палочек длиной 0,8–2 мкм и шириной 0,3–0,6 мкм, могут образовывать нитевидные формы. Риккетсии имеют сходное с классическими грамотрицательными бактериями строение клетки: снаружи расположен микрокапсулярный слой толщиной 10–15 нм, обладающий антигенными свойствами, далее выявляется трехслойная мембрана клеточной стенки шириной 8–12 нм; а также расположенный в цитоплазме ядерный материал – нуклеоид, рибосомы. При изучении поверхностных структур риккетсий с помощью электронной микроскопии выявлены, как у многих бактерий, фимбрии. У риккетсий отмечено высокое содержание липидов (до 50%) и низкое – углеводов (4%). По высокому содержанию нуклеиновых кислот (до 12%) и наличию в составе как ДНК, так и РНК, риккетсии представляют бактериальные организмы. Сходны по химическому составу и клеточные стенки риккетсий и классических бактерий. В них выявлены диаминопимелиновая и мурамовая кислоты, белки, липиды, полисахариды. Однако у риккетсий содержится и глюкуроновая кислота, которая в оболочках бактерий обычно отсутствует. Соотношение ДНК и РНК составляет 1:6–1:8. РНК содержится в риккетсиях преимущественно в цитоплазме, а ДНК образует скопления, которые по существу и представляют нуклеоид.

Жизненный цикл риккетсий состоит из двух стадий: покоящейся (кокковидные формы) и вегетативной (палочковидные и нитевидные формы), бинарное деление которых происходит в цитоплазме зараженных клеток. Размножение риккетсий идет в клетках с образованием покоящихся форм, образующих своеобразные колонии – включения («музеровские клетки»).

Риккетсии Провачека не имеют жгутиков, капсулы, не образуют спор.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны, по Романовскому – Гимзе кокковидные формы окрашиваются в розово-красный, палочковидные – розово-красный с голубым оттенком, по методу Здродовского – в рубиново-красный, а по Морозову – в темно-коричневый цвет.

Культивирование. Риккетсии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации в клетке составляет не менее 8–9 часов. Для их культивирования можно использовать культуры клеток легочной ткани эмбриона человека, фибробластов куриного эмбриона, почек обезьяны, перевиваемые линии HeLa, Her-2, Vero. Рост риккетсий усиливается при пониженном метаболизме клетки-хозяина, поэтому оптимальной температурой при культивировании является 32–35° С. В культурах клеток на 8–10 день образуются бляшки из-за гибели клеток. Максимальное накопление возбудителя наблюдается в желточном мешке куриного эмбриона (метод Н.Сох) на 6–13 день в зависимости от инфицирующей дозы.

Ферментативные свойства. Имеют аэробный тип дыхания. Содержат ферменты, участвующие в метаболизме клетки. У риккетсий обнаружены энзимные системы, в частности трансаминазы, глутаматоксидазная система, с помощью которых осуществляется в живой клетке хозяина автономный метаболизм этих микроорганизмов.

Окисление осуществляется по циклу Кребса с образованием цитрата, CO₂ и переаминированием глютаминовой кислоты в аспарагиновую, что свидетельствует об их энергетической активности. Вместе с тем, облигатный характер внутриклеточного паразитизма риккетсий требует для их развития веществ и энзимов, содержащихся в клетках хозяина. С учетом особенностей метаболизма риккетсии представляют собой бактерии, которые, приспособившись к внутриклеточному существованию, утратили в значительной степени способность к внеклеточному существованию.

Токсинообразование. Риккетсии Провачека содержат:

1. факторы адгезии, которыми являются основные мембранные белки Omp A, Omp B;
2. факторы инвазии – фосфолипаза A;

3. термолабильный белковый токсин (100кД), прочно связанный с телом клетки, вызывающий гибель мышечных волокон через 4–24 ч от острой интоксикации;
4. липополисахарид, обладающий свойствами эндотоксина.

Антигенная структура. Содержат два вида антигена:

1. термостабильный, растворимый эфиром липидополисахаридобелковый – общий для *R. prowazekii*, *R. typhi* и некоторых бактерий (*Proteus vulgaris* штамм ОХ₁₉, ОХ₂, ОХк штамма *Proteus mirabilis*). Из культур протей штаммов ОХ₁₉, ОХ₂, ОХк готовят протейные диагностикумы, которые используются для постановки РА (реакция Вейля – Феликса) при серологической диагностике риккетсиозов;
2. термолабильный, не растворимый в эфире, белковополисахаридный видоспецифичный комплекс.

Патогенность для животных. К риккетсиям Провачека восприимчивы морские свинки, белые мыши, обезьяны. У морских свинок при внутрибрюшинном заражении кровью сыпнотифозных больных через 8 – 12 суток развивается лихорадка, в крови и внутренних органах накапливается возбудитель. У белых мышей, зараженных интраназально, развивается пневмония. У обезьян можно воспроизвести сыпной тиф, сходный по клинической картине с сыпным тифом у человека.

Патогенез. Тиф сыпной эпидемический – антропонозный трансмиссивный риккетсиоз.

Источник возбудителя в природе – больной сыпным тифом или болезнью Брилля человек, в период риккетсиемии, переносчик – вши (преимущественно платяная – *Pediculus humanus corporis*, в меньшей степени головная – *Pediculus humanus capitis*). Вошь, насосавшись крови больного (кровь больного заразна в течение 20–21 дня от последних 2 дней инкубационного периода), через 5–6 дней способна передавать возбудителя болезни. Риккетсии размножаются в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника вши, при разрушении клеток попадают в кишечник и выделяются с фекалиями.

В результате инфекции вошь погибает, риккетсии она сохраняет до конца жизни (14–17 дней). Трансовариальная передача риккетсий у вшей не установлена.

Ведущий механизм передачи возбудителя трансмиссивный, путь передачи – контаминационный. При кровососании риккетсии выделяются из кишечника вши с фекалиями. Укус вши сопровождается зудом кожи и заражение человека происходит при втирании испражнений вшей в расчесы кожи. Платяная вошь покидает хозяина при сыпнотифозной лихорадке, что и определяет ее роль как переносчика. Циркуляция риккетсий эпидемического сыпного тифа происходит по эпидемической цепи: больной человек–вошь–здоровый человек. При крупных эпидемиях наблюдается аспирационный механизм передачи, воздушно-пылевой путь передачи. Риккетсии сохраняются в погибших вшах и в их высушенных фекалиях до 3 месяцев, попадая с пылью в легкие и на конъюнктиву глаз.

Входные ворота инфекции – поврежденная кожа и слизистые верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаз.

Динамика распространения возбудителя во внутренней среде макроорганизма:

1 фаза – внедрение и размножение. Проникнув в организм человека, риккетсии интенсивно размножаются и накапливаются в течение 12–14 дней в цитоплазме эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Эта фаза соответствует периоду инкубации.

2 фаза – риккетсиемия и токсинемия. Происходит массовое поступление риккетсий и продуктов распада эндотелиальных клеток в кровяное русло – риккетсиемия и эндотоксинемия, обуславливающая вазодилатацию мелких сосудов, что ведет к паралитической гиперемии и замедлению тока крови больше всего в капиллярах и прекапиллярах. Соответствует началу клинических проявлений заболевания.

3 и 4 фазы – функциональное нарушение сосудистого аппарата, деструктивно-пролиферативные изменения капилляров. Отражает разгар заболевания. Специфические сыпнотифозные изменения сосудов – острый инфекционный тромбоваскулит,

характеризующийся деструктивными изменениями эндотелиальных клеток, образованием тромбов, очаговой пролиферацией полиморфно-ядерных клеток и макрофагов по ходу сосудов с развитием околосоудистых сыпнотифозных гранулем в виде муфт (узелков Попова-Давыдовского). Больше всего специфических гранулем по ходу сосудов наблюдается в головном мозге, коже, сердечной мышце, надпочечниках. Сосудистые поражения лежат в основе возникновения розеолезно-петехиальной сыпи на коже и кровоизлияний в слизистые оболочки.

Сосудистые нарушения носят генерализованный характер, наибольшее значение имеет поражение сосудов ЦНС. Любая форма сыпного тифа – это острый менингоэнцефалит с преимущественным поражением серого вещества мозга. Особенно поражаются, с развитием узелков и инфильтратов, промежуточный, продолговатый и средний мозг, гипоталамическая область в ядрах черепных нервов. Развиваются нарушения микроциркуляции, гипоксия тканей и дегенеративные изменения в почках, печени, миокарде, надпочечниках, в селезенке и других органах.

5 фаза – активация защитных сил организма и специфическая иммунологическая перестройка. Соответствует периоду реконвалесценции и элиминации возбудителя из организма.

Болезнь характеризуется развитием у больного тифозного статуса: сильной головной болью, бессонницей, возбуждением, бредом и галлюцинациями и другими психическими расстройствами на фоне высокой температуры (39–40°C) и интоксикации, а также гиперемией кожи лица и шеи, инъектированием склер («красные глаза на красном лице»), появлением на коже обильной розеолезно-петехиальной сыпи, кровоизлияниями на складке конъюнктивы нижнего века (пятна Киари – Авцына), слизистой мягкого неба и язычка, падением артериального давления, симптомов поражения нервной и сердечно-сосудистой системы. Возможно развитие сердечно-сосудистой недостаточности, поражение почек (ОПН), развитие инфекционно – токсического шока. Без лечения летальность составляет 40%.

У части переболевших отмечается длительное носительство риккетсий с возможным последующим рецидивом и возникновением повторного сыпного тифа (болезни Брилля-Цинссера). Болезнь Брилля связана с эндогенной реактивацией возбудителя, вши не причастны к ее возникновению. Риккетсии могут персистировать годами в лимфатических узлах человека (нестерильный иммунитет), не вызывая симптомов заболевания; рецидивы наступают после неблагоприятных воздействий на организм: инфекционные заболевания, хирургическое вмешательство, психические и физические травмы, переутомление, голод. Болезнь Брилля наблюдается у пожилых людей, сходна с эпидемическим сыпным тифом по характеру сыпи, нарушениям кровообращения и изменениям в печени, почках и нервной системе, протекает в более легкой форме, не связана с развитием педикулеза, сезонностью. Больной может служить источником заражения других людей при наличии у него педикулеза.

Наиболее поражаемые органы: сердечно-сосудистая и нервная система. В результате ангиотропизма риккетсий наблюдается развитие различной сердечно-сосудистой патологии через годы после перенесенного риккетсиоза.

Выделение возбудителя во внешнюю среду. Из организма больного риккетсии не выделяются и ликвидация педикулеза – условие ликвидации эпидемии сыпного тифа.

Механизмы саногенеза. В ответ на внедрение и размножение риккетсий развиваются реакции клеточного (Th1) и гуморального иммунитета (В-ответ), который характеризуется продукцией антимикробных и антитоксических антител. В результате наблюдается элиминация риккетсий и формируется невосприимчивость к повторному заражению. В ряде случаев возможно развитие нестерильного иммунитета с персистенцией возбудителя в лимфатических узлах и клетках костного мозга.

Микробиологическая диагностика заболевания.

Материал для исследования – кровь больного.

Микроскопический метод не применяется.

Бактериологический и биологический методы. Выделение риккетсий Провачека представляет значительные технические трудности, требует специализированных лабораторий, навыков работы персонала с возбудителями II группы патогенности и затруднено незначительным содержанием этих микроорганизмов в крови больного. В риккетсиологических лабораториях для выделения возбудителей производят заражение в желточный мешок куриного эмбриона, заражают культуры тканей, лабораторных животных. Идентификацию риккетсий проводят, используя прямую РИФ и ПЦР в которой определяют ген 16S рРНК *R. prowazekii*.

Серологический метод. Основным методом лабораторной диагностики сыпного тифа является серологический. Наиболее чувствительными и специфичными реакциями являются РНГА, РСК, непрямая РИФ, ИФА. Реакция Вейля - Феликса (РАР) положительна с протейными диагностикумами ОХ₁₉, ОХ₂, и отрицательна с ОХк, и ввиду малой чувствительности применяется редко. Достоверным считается нарастание титра антител в 4 раза при использовании парных сывороток. Серологическое дифференцирование первичного и рецидивного сыпного тифа (болезни Брилля) основано на образовании при этих двух формах болезни различных классов иммуноглобулинов – JgM и JgG соответственно. Для первичного сыпного тифа характерно преобладание JgM-антител, для болезни Брилля – JgG. НРИФ и ИФА уже в ранние сроки болезни позволяет дифференцировать антитела классов JgM и JgG. Кроме того, ставят РСК с испытуемой исходной сывороткой и обработанной 2-меркаптоэтанолом или цистеином (редуцирующие вещества, разрушающие Ig M). В случае первичного сыпного тифа наблюдается снижение титра антител с обработанной сывороткой. При болезни Брилля специфические комплементсвязывающие антитела (IgG) появляются уже на 4-е сутки после начала заболевания и пик их концентрации достигается на 8 - 10-е сутки болезни. Титры специфических антител при первичном эпидемическом сыпном тифе определяются позднее, приблизительно на 8–12-е сутки болезни, а максимальное значение титра достигается приблизительно на 16-е сутки после начала заболевания.

Аллергологический метод применяется редко, хотя в организме формируется ГЗТ.

Профилактика и лечение заболевания. Больные подлежат немедленной госпитализации и полной санитарной обработке. Для лечения больных применяют антибиотики тетрациклинового ряда. Наибольшее значение имеет своевременное лабораторное обследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категорий риска (завшивленные, бездомные, беженцы и др.).

Проводится противопедикулезная дезинсекция, камерная дезинфекция постельных принадлежностей, одежды как больных так и лиц, общавшихся с ними.

Активную иммунизацию по эпидемиологическим показаниям проводят живой комбинированной сыпнотифозной вакциной – ЖКСВ-Е, представляющей собой авирулентный штамм риккетсий Провачека – «Мадрид Е» и растворимый антиген, извлеченный из убитой вирулентной культуры риккетсий Провачека штамма Брейнль. Вакцину вводят однократно, подкожно, лицам от 16 до 60 лет по эпидемиологическим показаниям. Разработана химическая сыпнотифозная вакцина, представляющая собой очищенный и концентрированный растворимый антиген риккетсий Провачека, выращенных в желточных мешках куриного эмбриона. Вакцина применяется подкожно, в возрасте от 16 до 60 лет. С целью экстренной профилактики может использоваться доксициклин.

Возбудитель тифа блошиного эндемического (тифа сыпного крысиного)

Rickettsia typhi (Rickettsia mooseri)

R. typhi относится к риккетсиям группы сыпного тифа, к порядку Rickettsiales, семейству Rickettsiaceae. По своим биологическим свойствам эти риккетсии во многом сходны с риккетсиями Провачека.

Морфология. Возбудитель представляет собой кокки или мелкие палочки длиной 0,7–1,3 мкм, шириной 0,35–0,6 мкм, обладает меньшим полиморфизмом, чем риккетсии Провачека.

Тинкториальные свойства. *R. typhi* грамтрицательны, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в розово-красный с голубым оттенком, по методу Здродовского – в рубиново-красный.

Культивирование. Риккетсии эндемического тифа хорошо размножаются в желточном мешке куриного эмбриона и в культуре клеток куриного эмбриона. Размножение риккетсий идет в цитоплазме с образованием «музеровских клеток».

Ферментативные свойства такие же как у риккетсий Провачека.

Токсинообразование. Возбудитель образует белковый токсин, тесно связанный с телом клетки и не выделяемый в окружающую среду, обладает гемолитическими свойствами, имеет ЛПС и белок Omp B.

Антигенная структура. *R. typhi* имеют два антигена:

1. термостабильный, растворимый эфиром, общий с риккетсиями Провачека;
2. термолабильный, нерастворимый эфиром, специфический для данного вида риккетсий.

Патогенность для животных. Чувствительными к риккетсиям животными являются морские свинки, крысы, мыши. У самцов морских свинок при внутрибрюшинном заражении риккетсиями эндемического тифа развивается феномен Нейля-Музера: риккетсиозный периорхит (скротальный феномен) вследствие накопления риккетсий в эндо- и мезотелиальных клетках влагалищной оболочки яичек.

Патогенез. Эндемический сыпной тиф является зоонозным риккетсиозом, распространенным среди мелких диких грызунов – крыс и мышей, у которых инфекция протекает бессимптомно и отличается большой продолжительностью. Общим переносчиком *R. typhi* для человека и для крысы является крысиная блоха (*Xenopsylla cheopis*) и гамазовые клещи. В природе роль переносчика этого возбудителя среди грызунов может выполнять крысиная вошь (*Polyptrichus spinulosus*). Животные инфицируются друг от друга посредством крысиных блох и вшей. Циркуляция риккетсий эндемического сыпного тифа происходит по биоценозной цепи: крыса или мышь – крысиная блоха или крысиная вошь – крыса или мышь. Эктопаразиты заражаются при кровососании пораженных грызунов, риккетсии размножаются у них в кишечнике и выделяются с фекалиями. У блох риккетсии Музера сохраняются пожизненно, но без трансвариальной передачи.

Источник возбудителя в природе – серая крыса, полевые и домовые мыши, иногда в условиях завшивленности населения источником возбудителя становится человек, с циркуляцией риккетсий Музера по цепи: человек–платяная вошь–человек.

Механизмы передачи – трансмиссивный, алиментарный, аспирационный, пути передачи – контаминационный, инокуляционный, пищевой, воздушно-пылевой. Человек заражается:

1. трансмиссивным путем, втирая в кожу при расчесах фекалии блох, платяных вшей (крысиные вши не нападают на людей);
2. допускается возможность трансмиссивной передачи риккетсий Музера человеку через укусы при нападении гамазовых клещей, паразитирующих на грызунах;
3. воздушно-пылевым путем при попадании высушенных фекалий эктопаразитов на слизистые оболочки верхних дыхательных путей;
4. алиментарным путем при употреблении пищевых продуктов, загрязненных мочой, инфицированных грызунов.

Входные ворота инфекции – поврежденная кожа и слизистые верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаз.

Патогенез эндемического сыпного тифа сходен с патогенезом эпидемического сыпного тифа, так как имеет место поражение капилляров, прекапилляров и артериол с

развитием тромбоваскулита и с образованием гранул, но процесс менее интенсивен и проявляется более доброкачественным течением болезни, рецидивы не наблюдаются, летальность не превышает 1%.

Наиболее поражаемые органы: сердечно-сосудистая система, легкие, почки, печень.

Выделение возбудителя во внешнюю среду. Из организма больного риккетсии не выделяются.

Механизмы саногенеза. В ответ на внедрение и размножение риккетсий развиваются реакции клеточного (Th1) и гуморального иммунитета (В-ответ), который характеризуется антимикробными антителами и антителами, нейтрализующими токсический белок риккетсий. За счет общего антигена с *R. prowazekii* возникает перекрестный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования – кровь больного.

Серологический метод. Основным методом диагностики является серологический. Для дифференциации с эпидемическим сыпным тифом параллельно используют РАР, РНГА, РСК, реакции ставят с антигенами из риккетсий Провачека и Музера. Наиболее достоверной и широко применимой является РСК, с диагностическим титром 1 : 160. Реакция Вейля-Феликса (РАР) положительна с протейными диагностикумами ОХ₁₉, ОХ₂, и отрицательна с ОХк.

Биологический метод. Можно использовать тест нейтрализации токсина и заражение самцов морских свинок кровью больных, при этом через 1–4 дня у животных наряду с лихорадкой развивается периорхит и в соскобах влажных оболочек яичек, а также в мозге, почках, крови обнаруживаются риккетсии. Определение вида риккетсий проводят с помощью ПЦР.

Профилактика и лечение заболевания. Проведение дератизационных и дезинсекционных работ в местах скопления синантропных грызунов, применение соответствующих инсектицидов в местностях, зараженных крысами, для уничтожения крысиных блох.

Больных успешно лечат как левомицетином, так и антибиотиками из группы тетрациклинов.

В очаге инфекции проводится дезинсекция и дератизация. К мерам профилактики относится охрана продуктов питания от загрязнения выделениями грызунов.

Активная специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель клещевого сыпного тифа Северной Азии (Северо-Азиатского клещевого риккетсиоза) – *R. sibirica*

Морфология. Возбудитель относится к группе клещевых пятнистых лихорадок, к порядку Rickettsiales, семейству Rickettsiaceae. По своим биологическим свойствам риккетсии эндемического сыпного представляет собой короткие палочки размером 0,7–2,5 мкм в длину и 0,3 мкм в ширину.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны, по методу Здродовского красятся в рубиновый, по Романовского-Гимзе – в пурпурный цвет.

Культивирование. Риккетсии культивируют в желточных мешках куриных эмбрионов, на морских свинках, реже – в тканевых культурах. Риккетсии лучше растут при пониженном метаболизме клеток хозяина, размножаясь в цитоплазме и ядре клеток.

Ферментативные свойства. Риккетсии окисляют пировиноградную, янтарную, глутаминовую кислоты.

Токсинообразование. Содержат эндотоксин липополисахаридной природы и токсический термолabileльный поверхностный белок γ Omp A.

Патогенность для животных. Восприимчивы к заражению морские свинки, кролики, белые мыши, обезьяны, хлопковые крысы. У морских свинок при внутрибрюшинном заражении развивается лихорадка и скротальный феномен с отеком мошонки.

Антигенная структура. Содержат группоспецифический комплементсвязывающий и видоспецифический антигены. Штаммы отличаются по степени патогенности, но не по сероварам.

Патогенез. Источником и резервуаром являются мелкие грызуны (суслики, полевки, полевые и лесные мыши, домовые мыши, хомяки, бурундуки и др.), иксодовые клещи родов *Ixodes*, *Haemophysalis*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, обитающие в степных и луговых кустарниковых зарослях. Циркуляция возбудителя в природе осуществляется по биоценозной цепи: грызун–клещ–грызун. Клещи передают возбудителей трансвариально и образуют резервуар в природных очагах, а зараженные клещами животные создают дополнительный резервуар.

Механизм передачи – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный. Человек заражается в результате нападения клещей в природном очаге болезни, заболеваемость sporadическая, обычно отмечается в весенне-летний период. Входные ворота – кожные покровы. При присасывании клеща-переносчика, в слюне которого содержатся риккетсии, на месте входных ворот происходит размножение возбудителя и развитие воспалительного процесса в виде первичного аффекта, представляющего собой плотный инфильтрат, покрытый коричневой корочкой с участком некроза в центре. Из первичного очага риккетсии по лимфатическим путям попадают в регионарные лимфатические узлы, где возникает острый лимфаденит и периаденит. При распространении риккетсий гематогенным путем развивается риккетсиемия и токсинемия. Токсическое действие риккетсий вызывает нарушение регуляторной функции ЦНС, поражаются паренхиматозные органы (гранулематоз), эндотелий сосудов (эндопериваскулит), развивается пятнисто-папулезная сыпь на конечностях, туловище, реже – на лице. Патоморфологические изменения наиболее выражены в сосудах кожи, меньше в сосудах головного мозга и других органов. От человека к человеку заболевание не передается.

Механизмы саногенеза. Иммунный ответ характеризуется образованием антимикробных антител и антител, нейтрализующих токсический белок риккетсий. За счет общего антигена с возбудителями марсельской лихорадки *R. sibirica* и лихорадки Скалистых гор *R. rickettsii* возникает перекрестный иммунитет. После перенесенной болезни развивается обычно длительный иммунитет, повторные заболевания не встречаются.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит кровь больного.

Бактериоскопический метод не применяется.

Бактериологический метод. Выделение риккетсий проводят путем заражения кровью больного самцов морских свинок, реже – куриных эмбрионов. В дальнейшем проводится дифференциация риккетсий путем постановки прямой РИФ.

Биологический метод. Производят заражение самцов морских свинок кровью больного. При заболевании у свинок наблюдается лихорадочная реакция и орхит (скротальный феномен). Мазки из оболочек яиц красят по Романовскому – Гимзе. Риккетсии в цитоплазме клеток приобретают голубовато-пурпурный цвет. Применяют окраску по Маккиавелло – риккетсии красятся в ярко-красный цвет на голубом фоне.

Серологический метод. Применяется реакция агглютинации (РАР), положительна в титрах 1:200 и выше, РСК в титрах 1:40–1:160 и реакция непрямой гемагглютинации в титрах 1:800–1:3200. Реакции становятся положительными с 5–7-го дня, реже с 9–11-го дня болезни и ставятся со специфическим антигеном, приготовленным из культур *R. sibirica*. Реакция Вейля-Феликса (РА) положительна с протейными диагностикумами ОХк и отрицательна с ОХ₁₉, ОХ₂. В последнее время разработана непрямая РИФ (НРИФ) и ИФА.

Аллергологический метод не применяется.

Профилактика и лечение. Соблюдение мер индивидуальной защиты от нападения клещей (репелленты, защитная одежда), обязательное проведение само- и взаимоосмотра

тела и одежды после каждого посещения мест обитания клещей, удалению присосавшихся клещей, обработке мест укуса спиртом или раствором йода. Больных госпитализируют, назначают препараты тетрациклинового ряда. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель Ку-лихорадки (болезни Деррика-Бернета) *Coxiella burnetii*

Возбудитель *C. burnetii* исключен из семейства Rickettsiaceae и определен в самостоятельный таксон (близкое родство к легионеллам) семейства Coxiellaceae, порядка Legionellales класса Gammaproteobacteria.

Морфология. *C. burnetii* представляет собой мелкие сферические клетки 0,3–0,4 мкм в диаметре или палочковидные клетки длиной 0,4–1 мкм, толщиной 0,2–0,3 мкм. Встречаются нитевидные и L формы. Капсул не образуют, не подвижны. Образует споровидные формы, устойчивые к температурам и высушиванию.

Тинкториальные свойства. Риккетсии Бернета грамотрицательны, по Романовскому-Гимзе окрашиваются в синий цвет, по Здродовскому – в рубиново-красный.

Культивирование. Хорошо размножаются бинарным делением при температуре 35°C в желточном мешке куриного эмбриона и в культурах клеток (куриные фибробласты, мышинные клетки L), размножаясь в вакуолях цитоплазмы. Наибольшее количество риккетсий удается получить при культивировании их в куриных эмбрионах. При первом пассаже эмбрионы гибнут на 9–12 сутки, при последующих пассажах – через 5–7 суток.

Ферментативные свойства. Риккетсии Бернета усваивают пируват, глутамат, метаболиты цикла лимонной кислоты.

Токсинообразование. Коксиеллы имеют ЛПС клеточной стенки, проявляющий свойства эндотоксина, способность к образованию экзотоксина не доказана.

Антигенная структура. Риккетсии Бернета не имеют общих антигенов с другими риккетсиями и *Proteus vulgaris*, они содержат два антигена – I фазы и II фазы. Антиген I фазы является поверхностным полисахаридом и определяется у риккетсий, выделенных из организма больных людей и животных. Антиген II фазы расположен более глубоко, его химическая природа неизвестна, он выявляется только у риккетсии, длительно культивируемых в курином эмбрионе.

Патогенность для животных. В очагах лихорадки Ку риккетсии Бернета обнаруживают у крупного и мелкого рогатого скота, многих диких грызунов, птиц, клещей. У клещей установлена трансвариальная передача возбудителя. В эксперименте заражают морских свинок, мышей, белых крыс, кроликов. У морских свинок скротальный феномен не наблюдается.

Патогенез. Лихорадка Ку является зоонозной природно-очаговой инфекцией. В природных очагах риккетсиями заражаются многие виды диких грызунов, птиц, и происходит циркуляция риккетсий Бернета по биоценозной цепи: клещи–теплокровные животные–клещи. Животные выделяют с фекалиями огромное количество возбудителей, которые могут попадать в пищу, воду, почву. Риккетсии лихорадки Ку в отличие от других видов риккетсий довольно устойчивы к действию факторов окружающей среды. Они длительное время, в течение нескольких недель и даже месяцев, сохраняются в молочных продуктах, в мясе, в воде, в сухих фекалиях клещей, в высохшей моче и крови больных животных. Пастеризация молока не убивает риккетсий, они погибают только при его кипячении.

В сельскохозяйственных очагах естественным резервуаром возбудителя являются домашние животные, в основном крупный и мелкий рогатый скот. Животные заражаются либо от клещей (иксодовых, аргасовых и гамазовых), либо от больных животных, которые выделяют возбудителя с молоком, мочой, плацентой, околоплодной жидкостью,

испражнениями. Указанные источники приводят к интенсивному загрязнению риккетсиями почвы, воды.

Механизмы заражения – контактный, алиментарный, аспирационный, гемоконтактный, трансмиссивный. Пути передачи – прямой контакт, пищевой, водный, воздушно-пылевой, трансфузионный, инокуляционный (редко).

Входные ворота инфекции – поврежденная кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта. Местная реакция на внедрение возбудителя отсутствует. После проникновения в организм риккетсии внедряются в макрофаги лимфоидной ткани, в которых размножаются. Разрушение макрофагов ведет к выходу риккетсий в кровь, развитию риккетсиемии и генерализации инфекционного процесса с формированием вторичных очагов инфекции во внутренних органах. Наиболее часто поражаются с образованием гранулем легкие (пневмориккетсиоз), печень, селезенка, миокард, костный мозг. Клетки эндотелия сосудов практически не изменяются, панваскулит не развивается, сыпь наблюдается редко. В целом прогноз благоприятный, за исключением больных с затяжным течением болезни, а также с поражением печени или эндокардитом. Болезнь не передается от человека к человеку. Летальность не превышает 1%.

Механизмы саногенеза. Иммунный ответ характеризуется развитием ГЗТ, образованием антимикробных антител, развитием нестерильного иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования – кровь больного, мокрота, моча, ликвор, грудное молоко.

Микроскопический и бактериологический методы не применяются.

Биологический метод. Производят внутрибрюшинное заражение морских свинок кровью больного, взятой в период лихорадки, с последующим заражением куриных эмбрионов взвесью селезенки инфицированной свинки. Риккетсий Бернета обнаруживают в желточном мешке куриного эмбриона при окраске мазков по Романовскому - Гимзе и Здродовскому, при постановке прямой РИФ.

Серологический метод является основным методом лабораторной диагностики Ку-лихорадки. На 2-й неделе болезни ставят РА, РСК, РНГА, непрямую РИФ, ИФА со специфическими антигенами I и II фазы. Используют принцип парных сывороток. У больных, страдающих эндокардитом и гранулематозным гепатитом, отмечается высокий титр комплементсвязывающих антител к антигену I фазы.

Аллергологический метод. Аллергическую кожную пробу проводят по стандартной методике. В качестве аллергена используют корпускулярный антиген из риккетсий Бернета, а также растворимый антиген I фазы. Аллерген вводят внутрикожно в дозе 0,1 мл. Результат пробы учитывают через 2–8 ч по наличию гиперемии и инфильтрата.

Профилактика и лечение. Проводится противоклещевая обработка пастбищ, охрана животноводческих хозяйств от заноса в них возбудителя инфекции. Для лечения больных применяют антибиотики тетрациклинового ряда, левомицетин. По эпидемиологическим показаниям проводят иммунизацию людей живой вакциной, представляющей собой лиофильно высушенную живую культуру аттенуированного штамма М-44 риккетсий Бернета, выращенных в желточных мешках куриных эмбрионов. Вакцина применяется накожно. Вакцина обеспечивает надежную защиту лиц, работающих на бойнях и молочных фермах, пастухов, сортировщиков шерсти, дубильщиков, сотрудников лабораторий и других лиц, подверженных риску заболевания. Должны быть приняты меры, направленные на предотвращение соприкосновения с инфицированными аэрозолями; молоко, полученное от инфицированного домашнего скота, следует кипятить.

Патогенные хламидии

Представители класса Chlamydiae, порядка Chlamydiales, семейства Chlamydiaceae (хламидии) являются патогенными облигатными внутриклеточными бактериями, паразитирующими в чувствительных клетках теплокровных (млекопитающих, птиц, человека и др.).

По структуре и химическому составу хламидии близки к классическим бактериям, в то же время по размерам они меньше классических бактерий, имеют небольшой геном, являются облигатными внутриклеточными паразитами с уникальным циклом развития. Хламидии не способны синтезировать высокоэнергетические соединения и обеспечивать собственные энергетические потребности (энергозависимые паразиты), что и определяет их облигатный паразитизм.

С учетом своих особенностей хламидии занимают самостоятельное положение среди других прокариот. Для человека имеют значение представители двух родов – Chlamydia и Chlamydophila:

- Chlamydia trachomatis различные серотипы которой вызывают трахому, паратрахому, венерическую лимфогранулему и наиболее распространенные урогенитальные хламидиозы;
- Chlamydophila psittaci вызывает орнитоз и зоонозные хламидиозы;
- Chlamydophila pneumoniae вызывает антропонозные пневмонии, ОРЗ, с этим возбудителем связывают развитие некоторых форм бронхиальной астмы, атеросклероза.

Возбудители хламидиозов

Chlamydia trachomatis, Chlamydophila psittaci, Chlamydophila pneumoniae

Морфология. Хламидии – кокковидные микроорганизмы, неподвижные, не образующие спор и капсул с размером 0,2–1,5 мкм в диаметре, размеры зависят от стадии жизненного цикла. Клеточный цикл развития хламидий имеет две основных формы: элементарные тельца (ЭТ) – инфекционная форма и ретикулярные тельца (РТ) – вегетативная форма. Сферические ЭТ значительно меньше размерами (менее 300 нм в диаметре), имеют более жесткую электронно-плотную структуру, метаболически малоактивны, адаптированы к кратковременному внеклеточному существованию.

Цикл развития хламидий осуществляется в цитоплазматическом включении – фагосоме (вакуоле), куда ЭТ попадают путем стимулирования эндоцитоза. В процессе адсорбции и эндоцитоза участвуют термолабильные эффекторные белковые поверхностные антигены хламидий. ЭТ подавляют фагосомо-лизосомальное слияние и преобразуются при участии главного поверхностного протеина (МOMP) в РТ, которые обладают активным метаболизмом, более крупными размерами и активным бинарным делением. Цикл размножения заканчивается обратным переходом РТ в ЭТ, разрывом мембран включения и ограничивающих мембран клетки хозяина, выходом ЭТ из клеток, далее ЭТ инфицируют новые клетки. Тельца включений выявляются в клетках при помощи световой и иммунолюминесцентной микроскопии.

Кроме того, хламидии способны образовывать L-формы, персистентные формы.

Тинкториальные свойства. Хламидии грамотрицательны, при окраске по Романовскому-Гимзе включения хламидий окрашивается в розово-фиолетовый цвет.

Культивирование. Хламидии не растут на питательных средах самого сложного состава, для их культивирования могут быть использованы лабораторные животные (белые мыши, морские свинки), куриные эмбрионы, при заражении в желточный мешок, и особенно чувствительные линии клеток животных – чаще клетки McCoy (с обработкой цитостатиками для повышения чувствительности), которые считаются «золотым стандартом» диагностики. Можно использовать перевиваемые культуры клеток – HeLa, Hep-2, Vero.

Ферментативные свойства. Способны самостоятельно синтезировать нуклеиновые кислоты, некоторые белки и липиды. Являются энергетически зависимыми от хозяина эндопаразитами. *Chlamydia trachomatis* обладает гликоген – синтетазной системой (гликоген содержится и выявляется при определенных методах окраски во включениях), синтезирует предшественники фолиевой кислоты.

Антигенная структура. Хламидии имеют групповой, видоспецифические и вариант-специфические антигены.

1. Выделяют поверхностный родоспецифический антиген (ЛПС), локализующийся на наружной мембране клеточной стенки. ЛПС имеет две антигенные детерминанты, одна из них специфична для всего рода, другая перекрестно реагирует с некоторыми другими грамотрицательными бактериями (сальмонеллы серовара minnesota), термостабилен.
2. МОМР – главный белок наружной мембраны (40кД) несет функцию структурного белка и порина. Включает термолабильные белковые детерминанты, обладающие видо-, группо- и типоспецифичностью. У *C. trachomatis* имеется 15 сероваров (от А до L) и видоспецифический антиген, общий для *C. trachomatis* и *C. psittaci*, являющийся комплексом белков. В составе вида *C. trachomatis* выделено 3 биовара.

Токсинообразование:

1. эндотоксин (липополисахарид), подобный эндотоксинам грамотрицательных бактерий;
2. экзотоксины – термолабильные субстанции;
3. антигены клеточной поверхности, подавляющие защитные реакции организма.

Факторы патогенности хламидий препятствуют фагосомо-лизосомальному слиянию в фагоцитатах.

Патогенность для животных. Чувствительны к возбудителю хламидиозов обезьяны, мыши, морские свинки, птицы.

Патогенез. Возбудитель *C. trachomatis* сероваров А, В, В_А и С являются возбудителями трахомы и конъюнктивитов с включениями; *C. trachomatis* сероваров D–K – урогенитальных хламидиозов, а сероваров L₁, L₂, L₃ – венерической лимфогранулемы (болезнь Никола-Фавра), которую регистрируют преимущественно в слаборазвитых странах Азии, Африки и Латинской Америки с теплым климатом, характеризующуюся развитием лимфаденитов с поражением паховых, тазовых или бедренных лимфатических узлов.

Chlamydia trachomatis

Механизмы заражения – контактный, вертикальный, пути заражения – прямой и непрямой контакт, половой, интранатальный, трансплацентарный.

При трахоме (серовары А, В, В_А, С) источником возбудителя является больной человек, особенно на ранних стадиях заболевания при наличии конъюнктивального отделяемого, путь заражения – непрямой контакт (грязные руки, общее полотенце). Входными воротами инфекции служит слизистая конъюнктивы глаза. Хламидии адсорбируются на клетках слизистой и проникают внутрь по типу эндоцитоза. После заражения через 4–6 часов элементарные тельца в благоприятных условиях функционирования клетки – хозяина вступают в цикл развития, который заканчивается нарушением жизнедеятельности клетки, целостности ее мембраны, гибелью клетки и выходом хламидий наружу. В цитоплазме пораженных клеток обнаруживаются микроколонии – телец хламидий, окруженных мембраной (включения). У больных развивается блефарокератоконъюнктивит. В конъюнктиве отмечается гиперплазия ткани и гипертрофия фолликулов. Воспалительный процесс заканчивается рубцеванием фолликулов. Возбудитель выделяется наружу с отделяемым воспаленной конъюнктивы.

C. trachomatis сероваров D–K обладают тропизмом к столбчатому эпителию мочевого тракта и способны вызывать урогенитальные хламидиозы, передающиеся половым путем. Клиника хламидийной инфекции весьма разнообразна: уретриты,

эпидимиты, простатиты, цервициты, эндометриты. В 30–50 % случаев заболевание протекает бессимптомно. Урогенитальный хламидиоз у беременных женщин сопровождается инфицированием плода до его рождения через восходящее инфицирование околоплодных вод, а также в процессе родов. Хламидийная инфекция обуславливает развитие бесплодия, патологии беременности и плода. При инфицировании плода хламидии могут вызывать внутриутробное поражение головного мозга, органов зрения и слуха, пневмонии, гастроэнтериты и т. д.

C. trachomatis выделяют при болезни Рейтера. Это заболевание характеризуется триадой признаков: поражение мочеполовых органов (уретрит или простатит), заболевание глаз (конъюнктивит) и суставов (артрит). Иммуитет после выздоровления не формируется.

***Chlamydomphila psittaci* (*C. ornithosis*)**

Орнитоз (пситтакоз) – зоонозная хламидийная инфекция, вызываемая *C. psittaci*. Человек заражается от птиц – основных хозяев этого возбудителя. Механизмы передачи – аспирационный, контактный и фекально-оральный, пути передачи – воздушно-пылевой, прямой контакт, пищевой. В условиях города основную опасность представляют голуби, которые от 20% до 100% инфицированы этим возбудителем. В домашних условиях источником инфекции могут быть канарейки и особенно попугаи (вызывают наиболее тяжелую форму). Чаще заражение связано с вдыханием инфицированной пыли открытых пространств или помещений, где обитают больные птицы, выделяющие возбудителя наружу с носовой слизью и экскрементами.

Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки слизистой верхних дыхательных путей. В дальнейшем хламидии бронхогенно распространяются в нижние отделы легких, а лимфогенно в регионарные лимфатические узлы, затем в кровь. Возникает бронхопневмония, а также поражение тканей печени, селезенки, почек и сердца. Иммуный ответ сопровождается формированием аллергии замедленного типа.

Возбудитель выделяется наружу с мокротой больного. Заболевание человека может протекать как в скрытой, так и в манифестной формах (пневмонической, гриппоподобной, тифоподобной). Для клиники характерно многообразие клинических проявлений: пневмонии и бронхопневмонии, миокардиопатии, заболевание почек, гепатоэнцефалиты, серозные менингиты, патология беременности. Чаще орнитоз протекает как тяжелая интерстициальная пневмония. Кроме этого, серотипы этого возбудителя вызывают зоонозные хламидиозы (например, так называемый вирусный аборт овец, хламидиозы крупного рогатого скота и др.), при контакте с больными животными могут развиваться различные формы хламидиозов у людей. Клинико-эпидемиологические особенности зоонозных хламидиозов у людей изучены недостаточно.

Chlamydomphila pneumoniae

C. pneumoniae (биовар TWAR) обладает тропизмом к эпителию респираторных путей. Источник – больной человек, механизм передачи – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный. Возбудитель вызывает респираторный хламидиоз, характеризующийся развитием пневмонии, катара верхних дыхательных путей. Большая часть случаев протекает субклинически. Это распространенные инфекции (антитела к *C. pneumoniae* выявляют почти у половины взрослого населения), однако диагностируются до настоящего времени плохо. С этим возбудителем связывают развитие отдельных форм бронхиальной астмы и атеросклероза.

С учетом многообразия клинических проявлений и необходимостью дифференциации различных клинических форм хламидиозов (прежде всего генитальных, а также эстрагенитальных) особое значение приобретает лабораторная диагностика.

Микробиологическая диагностика. Основным материалом для исследования служит мокрота, кровь, соскобы из слизистых оболочек.

Микроскопический метод. Для исследования *S. trachomatis* берут соскобы эпителия слизистой уретры, цервикального канала, конъюнктивы век, пунктаты. Для взятия материала из уретры и цервикального канала используют цитологическую щетку или ложку Фолькманна, с помощью которой берут соскоб.

Мазки используют для выявления цитоплазматических включений хламидий при окраске по Романовскому-Гимзе.

Серологический метод. Методы выявления антител наиболее эффективны при генерализованных формах хламидиозов, сопровождающихся выработкой антител в высоких титрах (орнитоз), и мало эффективны при локальных (особенно хронических) формах (урогенитальные хламидиозы). Большинство методов выявляет антитела к группоспецифическому липополисахариду хламидий, что не позволяет определить вид хламидий. Среди используемых методов:

1. РСК – достаточно специфичный, но малочувствительный метод;
2. РНГА – более эффективный метод для диагностики текущего инфекционного заболевания;
3. ИФА – наиболее чувствительный метод серологической диагностики. Некоторые варианты тест-систем ИФА позволяют дифференцировать *S. pneumoniae* от хламидий других видов;
4. НРИФ – обладает наибольшей степенью видоспецифичности.

Методы выявления возбудителя, его ДНК и антигенов. Метод флуоресцирующих антител (прямая РИФ) с моноклональными антителами (МКА) к группоспецифическому липополисахариду хламидий – наиболее распространенный, чувствительный и специфичный метод, позволяет выявлять локализацию возбудителя (урогенитальные мазки), морфологию (характер гранул, преобладание РТ или ЭТ). Метод требует высокой квалификации микроскописта и качества мазка-отпечатка (достаточное количество клеток с учетом внутриклеточного расположения возбудителя).

ИФА для выявления антигена применяется относительно реже, требует большого количества материала (соскоб), связана с получением суспензии и опасностью инфицирования персонала.

ПЦР для выявления ДНК хламидий – наиболее чувствительный метод. Однако и при нём возможны ложноположительные (при недостаточной чистоте работы – при контаминации) и ложноотрицательные (наличие в пробах материала ингибиторов Tag-полимеразы) результаты.

Недостатком методов выявления антигенов хламидий является возможность получения положительных результатов даже через 1–1,5 месяца после излечения. Нужна полная замена эпителия слизистой, содержащего поверхностные антигены разрушенных хламидий, для получения отрицательных результатов. Особенно это относится к ИФА, ПЦР, к РИФ – в меньшей степени (этот метод позволяет оценить морфологию включений хламидий).

Биологический метод. Орнитоз относится к группе высококонтагиозных инфекций, и выделение возбудителя из инфекционного материала можно проводить только в специализированных лабораториях. Применяют внутримозговое заражение белых мышей с последующим приготовлением препаратов из органов и постановкой прямой РИФ.

Заражение куриных эмбрионов и культуры клеток. Выделение *S. trachomatis* осуществляют путем заражения куриных эмбрионов или перевиваемых культур клеток Мак-Коя, L-929, Нер-2. Для этого материал гомогенизируют, добавляют 1 мл изотонического раствора натрия хлорида, содержащего 500 мкг стрептомицина и 1000 ед. пенициллина. Суспензию выдерживают 2 ч при 4°C и вводят по 0,2 мл в желточный мешок куриных эмбрионов 7-дневного возраста, и по 0,2 мл в пробирки с культурами клеток на стеклянных пластинах. При наличии в исследуемом материале хламидий эмбрионы погибают на 5–8-е сутки после заражения. Из желточных мешков погибших эмбрионов готовят мазки - отпечатки, которые фиксируют и окрашивают по методу

Романовского-Гимзе или люминесцирующим хламидийным иммуноглобулином. Этими же методами выявляют хламидии в инфицированных культурах клеток.

Аллергологический метод. Применяют внутрикожную аллергическую пробу для ранней и ретроспективной диагностики орнитоза. Используют стандартные специфический и контрольный орнитозный диагностикумы. Диагностикумы вводят строго внутрикожно в дозе 0,1 мл: специфический – на правом, контрольный – на левом предплечье (на внутренней поверхности). Учет реакции через 24 ч. Внутрикожная проба с орнитином становится положительной со 2–3-го дня заболевания.

Профилактика и лечение. Применяют антибактериальные препараты, проникающие в клетки, чаще доксициклин или сумамед (азитромицин). Эффективному лечению часто препятствует одновременное наличие у больных гонококков и трихомонад (в трихомонадах хламидии могут находиться внутриклеточно). Эффективность современных методов лечения урогенитальных хламидиозов не превышает в идеале 98 - 99%, т.е. часть пациентов эффективно освободить от хламидий не удается, даже после нескольких циклов лечения. У этих больных часто развиваются дисбактериозы, присоединяется кандидоз, снижается резистентность к различным инфекционным агентам. Профилактика урогенитального хламидиоза такая же, как при других венерических болезнях. Для предупреждения заболевания орнитозом проводится борьба с болезнью среди птиц, дезинфекция и использование спецодежды. Специфическая профилактика не разработана.

Патогенные эрлихии

Возбудители эрлихиозов

Neorickettsia sennetsu*, *Ehrlichia chaffeensis* *Anaplasma phagocytophilum

В группу эрлихиозов объединяют остролихорадочные, неконтагиозные инфекционные болезни человека и животных, возбудителями которых являются грамотрицательные, риккетсиоподобные, облигатные внутриклеточные микроорганизмы родов *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* семейства *Ehrlichiaeae*.

Из 10 известных к настоящему времени самостоятельных видов эрлихий, патогенных для человека и животных наибольшее медицинское значение имеют три: *N. sennetsu* (устаревшее название вида *E. sennetsu*), *E. chaffeensis* и *A. phagocytophilum*, (устаревшее название вида *E. phagocytophila*), вызывающие у людей соответственно эрлихиоз сеннетсу, моноцитарный эрлихиоз и гранулоцитарный эрлихиоз.

Морфология. Морфологически все виды эрлихий представляют небольшие плеоморфные кокковидные или овоидные микроорганизмы, приобретающие темно-голубой или пурпурный оттенок при окраске по Романовскому-Гимзе. Обычно их обнаруживают в вакуолях – фагосомах цитоплазмы инфицированных эукариотических клеток, преимущественно лейкоцитарного ряда, в виде компактных скоплений отдельных частиц паразита, внешне имеющих конфигурацию ягоды тутового дерева; последнее послужило основанием назвать такие скопления морулами. Небольшие цитоплазматические вакуоли клетки-мишени содержат обычно 1–5 эрлихий, но количество инфицированных вакуолей может достигать 400 и более на одну клетку.

При электронно-микроскопическом исследовании установлена сходная с риккетсиями ультраструктура эрлихий и идентичность способа размножения – простым бинарным делением. По распределению рибосом и фибрилл ДНК эрлихии представлены морфологически двумя типами клеток: 1) с равномерным распределением по цитоплазме – клетки ретикулярного типа; 2) с концентрацией указанных компонентов и уплотнением их в центре клетки. Предполагается, что клетки ретикулярного типа являются ранней (логарифмической) стадией развития микроорганизма, тогда как уплотненные частицы отражают стационарную фазу жизненного цикла. Наблюдаемый внутри морул

фибриллярный материал скорее имеет эрлихимальное происхождение, но его функциональная роль не ясна.

Выход эрлихий осуществляется путем разрыва мембраны морулы-вакуоли и затем клеточной стенки клетки-мишени, либо путем экзоцитоза («выдавливания») эрлихий из морулы, либо морулы целиком из инфицированной клетки.

Все эрлихии, патогенные для человека, размножаются в лейкоцитах, обычно в моноцитах и макрофагах, либо в гранулоцитах (нейтрофилах) крови.

Культивирование. Для накопления эрлихий используют макрофагоподобные (ДН 82) или эпителиоподобные перевиваемые клетки человека (VERO, HeLa, и некоторые другие). Накопление эрлихий в них незначительно, процесс весьма трудоемок и занимает длительное время (20–39 сут.). Рост возбудителя может быть замечен по цитопатическому эффекту. Для размножения *N. sennetsu*, кроме того, могут быть использованы белые мыши, у которых возбудитель вызывает генерализованную инфекцию с накоплением микроорганизмов в макрофагах перитонеальной жидкости и в селезенке.

Процесс развития эрлихий в организме теплокровных животных практически не изучен.

Антигенная структура. По своей антигенной композиции эрлихий не имеют общих антигенов с риккетсиями сыпнотифозной и клещевой группы, а также с боррелиями. Внутри же группы имеются антигенные перекресты с эрлихиями, патогенными для животных, что позволило разделить все известные к настоящему времени эрлихии на три филогенетические группы: геногруппу 1 (*E. canis*), геногруппу 2 (*A. phagocytophilum*), геногруппу 3 (*N. sennetsu*). Выпуск коммерческих диагностикумов для индикации эрлихий отсутствует.

Патогенность для животных. Чувствительность приматов к заражению эрлихиями, патогенными для человека и животных, открывает перспективу более детального изучения патогенеза эрлихиозов. У макак циномольтусов развивался типичный клинический синдром, свойственный лихорадке сэннетсу после внутривенной, внутрибрюшинной или подкожной (но не оральной) инокуляции возбудителя, с последующей длительной (от 6-го до 25-го дня) эрлихемией и формированием скоплений (морул) возбудителя в циркулирующих моноцитах.

Патогенез. Существование и распространение возбудителей моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов человека тесно связано с иксодовыми клещами *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*, *Dermacentor variabilis* и их естественными прокормителями. Помимо оленей, естественными прокормителями клещей служат собаки, шакалы, лисы, койоты, мелкие дикие грызуны.

Механизм передачи – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный. Патогенез моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиозов на начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя в организм теплокровного через кожу и идентичен таковому для клещевых риккетсиозов. У больных, заболевших данными эрлихиозами, каких-либо следов на месте присасывания клеща не остается.

Средний инкубационный период составляет 8–14 дней. Продолжительность лихорадочного периода не превышает двух недель для лихорадки сэннетсу, 23 дней – для больных с моноцитарным эрлихиозом и 3–11 недель – при гранулоцитарном эрлихиозе.

Возбудитель попадает в подлежащие ткани и распространяется гематогенным путем по всему организму. Инфицирование чувствительных клеток-мишеней происходит в три основные стадии: внедрение в клетку, размножение в цитоплазматической вакуоли и выход из клетки. Процесс сопровождается преимущественным поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга. Возможно развитие очаговых некрозов, а также периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов во многих органах и коже. В селезенке, печени, лимфатических узлах и костном мозге развивается мегакариоцитоз и гемофагоцитоз, в ответ на это формируется миелоидная гипоплазия. Полиорганный периваскулярный инфильтрат лимфогистиоцитами, гемофагоцитоз во

внутренних органах и костном мозге, нарушение проницаемости сосудов с развитием геморрагий внутренних органов и формированием геморрагических высыпаний на коже особенно выражены при тяжелом течении болезни. Фактически при фатальном исходе эрлихиоза, в частности моноцитарного, происходит тотальное поражение жизненно важных органов с необратимым нарушением их физиологической деятельности. Общим в характеристике трех эрлихиозов является то, что клинически выраженные формы возникают внезапно, сопровождаются развитием лихорадочной реакции, появлением озноба, усталости, головной боли, анорексии, миалгии, тошноты, рвоты и признаков, обычных при других риккетсиозных болезнях и некоторых инфекциях вирусной природы. При моноцитарном и гранулоцитарном эрлихиозе летальность достигает 2–3% и 5% (соответственно).

При лихорадке сэннетсу возможен другой путь передачи. Механизм передачи – алиментарный, путем передачи – пищевой, при употреблении сырой рыбы. Установлено, что перенос неориккетсий осуществляется трематодами, паразитирующими в лососевых рыбах. Кроме того, неориккетсии обнаружены в трематодах пресноводных моллюсков. Увеличение заднешейных и заднеушных лимфатических узлов на 5–7-й день болезни подкрепляет предположение о локализации входных ворот в области рта и глотки. Последующая генерализация процесса, скорее всего, происходит лимфогенно-гематогенным путем и сопровождается генерализованной лимфаденопатией, поражением костного мозга и соответственно лейкопенией с возрастанием удельного веса нейтрофилов на начальной стадии болезни. В конце лихорадочного периода и в период реконвалесценции наблюдается относительное и абсолютное возрастание лимфоцитов с появлением атипичных форм. Имеет место, вероятно, и вовлечение в инфекционный процесс эндотелиальной выстилки капилляров, так как у некоторых больных наблюдалась сыпь эритематозного или петехеального характера. Гепатоспленомегалия у 1/3 больных сопровождалась увеличением печени и селезенки на 2–3 см, носила преходящий характер и рассматривается исследователями как компенсаторная реакция на инфекционный процесс.

Механизмы саногенеза изучены недостаточно.

Микробиологическая диагностика эрлихиозов основывается на данных клинико-эпидемиологического обследования и подкрепляется результатами лабораторных исследований.

Микроскопический метод. Исследование мазков крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе, с просмотром их в световом микроскопе, может выявить либо моноциты (моноцитарный эрлихиоз), либо нейтрофилы (гранулоцитарный эрлихиоз), содержащие вакуоли, заполненные скоплениями эрлихий, но такие наблюдения, сопровождающиеся положительной находкой, крайне редки.

Серологический метод. Применяются ИФА, НРИФ. В качестве минимального диагностического значения принят титр 1:64 - 1:80 при исследовании одного образца сыворотки, взятой в лихорадочный период или в период ближайшей реконвалесценции, а также в срок, не превышающий одного года после начала болезни. Четырехкратный прирост титра антител (например, 1:8–1:16 и 1:64) при исследовании парных сывороток с антигеном *E. canis* также подтверждает моноцитарный эрлихиоз или, в случае использования антигена из *A. phagocytophilum* – гранулоцитарный.

Значительно реже диагноз ставится по результатам ПЦР со специфическими праймерами продуктов расщепления ДНК из биоптатов ткани или крови больного.

Профилактика и лечение. Применяют антибактериальные препараты, проникающие в клетки, чаще доксициклин, тетрациклин, левомицетин.

Вакцинопрофилактика эрлихиозов в отношении человека не разработана. Экстренная специфическая профилактика может осуществляться по факту обнаружения присасывания клеща однократным приемом доксициклина. Неспецифическое предупреждение заключается в проведении противоклещевых мероприятий перед

выходом на местность эндемичную по клещам, причастным к переносу эрлихий, а также информированием населения о заболеваниях риккетсиозной и эрлихиозной природы.

Патогенные микоплазмы

Микоплазмы входят в состав класса Mollicutes, порядка Mycoplasmatales, семейства Mycoplasmataceae. В патологии человека значимы представители родов *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Патогенным для человека является вид *M. pneumoniae*, вызывающий острые респираторные заболевания, пневмонию, поражения почек, суставов. Условно патогенными являются *M. hominis* и *M. fermentans*, вызывающие урогенитальные заболевания. Из рода *Ureaplasma* патогенным для человека является вид *U. urealyticum* – возбудитель урогенитальных инфекций.

Возбудители микоплазмозов

Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum

Морфология. Микоплазмы – самые мелкие прокариотические микроорганизмы, не имеющие клеточной стенки (это придает им сходство с L-формами бактерий), способные к паразитированию на мембранах эукариотических клеток. Способность персистировать на мембранах клеток связана с наличием сходства структуры и состава цитоплазматической мембраны микоплазм с мембранами клеток эукариот и использовании микоплазмами их компонентов (прежде всего холестерина и фосфолипидов) для построения собственных структур. Микоплазмы имеют трехслойную цитоплазматическую мембрану, обеспечивающую целостность микробных клеток и частично замещающую в функциональном отношении отсутствующую ригидную клеточную стенку. У микоплазм абсолютная резистентность к пенициллинам и другим действующим на синтез клеточной стенки антибиотикам. Они характеризуются малым размером генома, низким содержанием Г+Ц в ДНК.

Микоплазмы полиморфны, могут встречаться виде кокков, крупных шаров, колец, палочек, нитей. Благодаря малым размерам 100–450 нм, проникают через бактериальные фильтры, спор и жгутиков не образуют, ряд видов имеют капсулу.

Тинкториальные свойства. Грамотрицательны.

Культуральные свойства. Микоплазмы прихотливы к условиям культивирования. В составе сред необходимы холестерин и стерин, нативные сыворотки, витамины, соли. Основным источником энергии являются углеводы (особенно глюкоза) или аминокислоты (аргинин). Для усиления восстановительных свойств сред добавляют L- цистеин.

Используют различные варианты жидких, полужидких и плотных питательных сред, включающих гидролизаты мяса, казеина, ферментативный пептон, аутолизат пекарских дрожжей, сыворотку крови лошадей (больше всего холестерина), основной субстрат – глюкозу (для глюкозоферментирующих микоплазм), аргинин (для аргининутилизирующих микоплазм), мочевины (для уреаплазм), селективные антибиотики (пенициллин и его синтетические аналоги, амфотерицин В, нистатин или низорал, для уреаплазм – линкомицин), индикатор рН (бромтимоловый синий или феноловый красный).

Микоплазмы растут на плотной агаровой среде в виде характерных колоний с уплотненным, растущим в среду центром и нежным ажурным краем. Колонии напоминают яичницу-глазунью размером 1,5–2 мм. Растут при 37°C, рН 7,5–8,0. Некоторые виды микоплазм образуют вокруг колоний зону α -гемолиза и лишь один вид *M. pneumoniae* – β -гемолиза. Колонии уреаплазм, которых ранее называли T-микоплазмами (от “tiny – маленький”) значительно меньше колоний классических микоплазм. На средах с добавлением сульфата марганца их колонии окрашиваются в золотисто-коричневый цвет. В отличие от микоплазм уреаплазмы не чувствительны к небольшим дозам линкомицина (15 мкг/ мл).

На жидкой питательной среде формируются полиморфные и ветвистые формы. Размножаются бинарным делением, почкованием, фрагментацией нитей. Культура микоплазм состоит из «зрелых» (400–1400 нм) клеток и «элементарных» телец (100–250 нм).

Ферментативные свойства. Большинство видов - факультативные анаэробы (за исключением *M. pneumoniae* – строгого аэроба). Микоплазмы ферментируют глюкозу, декстрозу, маннозу, фруктозу, галактозу, мальтозу, гликоген, декстрин и крахмал с образованием кислоты без газа, не обладают протеолитическими свойствами, хотя несколько видов разжижают желатин, казеин, свернутую сыворотку. Уреаплазмы инертны к сахарам, испытывают потребность в мочеvine и гидролизуют ее. *M. pneumoniae* отличается от других по способности размножаться в присутствии 0,001% метиленовой сини, восстанавливать 2–3–5 трифенилтетразол и метиленовую синь в аэробных условиях, продуцировать гемолизин, который лизирует эритроциты морской свинки, лошади, барана и человека.

Токсинообразование. Основные факторы патогенности: адгезины, которые обеспечивают взаимодействие с клетками хозяина; эндотоксины (не тождественны ЛПС грамотрицательных бактерий; гемолизины (особенно у *M. pneumoniae*); экзотоксины (плохо изучены и известны у немногих видов); ферменты – фосфолипаза А, аминопептидазы, протеазы, нейраминидаза. Гемолитическая активность связана с продукцией H_2O_2 . Микоплазмы способны воздействовать на хромосомный аппарат клеток хозяина, вызывая хромосомные абберации. Эндотоксин *M. pneumoniae* проявляет пирогенный эффект, приводит к тромбгеморрагическим поражениям, отеку легких.

Антигенная структура. Микоплазмы характеризуются выраженной гетерогенностью и изменчивостью антигенной структуры (антигенный полиморфизм). Известно 16 серотипов *U. urealyticum*, разделенных на серогруппы А и В. Степень гомологии серотипов существенно отличается. Часто выделяют от больных смешанные культуры различных серотипов. Биовары уреаплазм, отличаются по вирулентности и строению гена основного фермента – уреазы. У *M. hominis* различают 8 сероваров по поверхностным полипептидам. Среди антигенов выделяют белки – адгезины, фосфо- и гликолипиды, полисахаридные компоненты. Вид *M. pneumoniae* серологически однороден, сероваров нет.

Патогенность для животных. Микоплазмы вызывают заболевания крупного рогатого скота, овец, свиней, грызунов, птиц.

Патогенез. Патогенные микоплазмы подразделяют на несколько групп в зависимости от вызываемых ими заболеваний у человека. Первая группа включает возбудителей респираторных заболеваний (*M. pneumoniae*), другая – заболеваний мочеполового тракта (*M. hominis* тип I и тип II, *U. urealyticum*). Третья группа микоплазм вызывает воспалительные процессы различных органов (*M. arthritis*).

Источником заболевания является больной человек или чаще бессимптомный носитель микоплазм.

Механизмы заражения – аспирационный, контактный, пути передачи – воздушно-капельный, половой.

Входные ворота – верхние дыхательные пути, слизистая мочеполового тракта. Попав на слизистую дыхательных путей, *M. pneumoniae* прикрепляются к рецепторам, располагающимся на поверхности эпителиальных клеток. *M. pneumoniae* имеет комплекс адгезинов, главным среди которых является белок P1. Затем микоплазмы внедряются в плазматическую мембрану, чему способствуют заостренные концы (терминальные структуры) филаментозных форм, в состав которых входит белок P1. Прочное закрепление микоплазм на мембране обеспечивает доступ к клеточным метаболитам и способствует повреждению эпителиоцитов. Инвазия не идет глубже плазматической мембраны, поэтому их обозначают как мембранных паразитов. Ряд продуктов метаболизма оказывает токсическое воздействие на инфицированные клетки. Так,

глюкозоферментирующие микоплазмы резко снижают рН и оказывают этим деструктивное действие на эпителиальные клетки.

M. pneumoniae обладает тропизмом к клеткам реснитчатого эпителия. Поэтому возбудитель распространяется на всем протяжении респираторного тракта – от носовых ходов до терминальных бронхов (бронхиол). Конечным местом распространения микоплазм являются альвеолоциты, в которых микоплазмы активно размножаются, вызывая их отторжение и гибель. В процесс вовлекаются лимфатические узлы, кровеносные сосуды, появляются тромбозы, ведущие к некрозу легких или некротизирующему бронхолиту. Клинические проявления заболеваний, вызванных *M. pneumoniae*, варьируют от бессимптомной инфекции до тяжелых пневмоний.

Микоплазмы II группы: *M. hominis*, *U. urealyticum*, попадая на слизистую мочеполового тракта, наиболее часто вызывают местные воспалительные процессы, но у лиц со сниженной резистентностью они проникают в кровь и способны вызвать специфический процесс в других органах. Установлена этиологическая значимость микоплазм и уреаплазм в возникновении сальпингитов, кольпитов, эндоцервицитов, уретритов, простатитов. Эти микоплазмы выделены при сепсисе, абсцессах мозга; доказана их роль в развитии гломерулонефритов, циститов. Микоплазменная и уреаплазменная инфекции могут быть причиной бесплодия, различной патологии беременности (выкидышей, преждевременных родов, мертворождения плода) и болезни новорожденных.

Микоплазмы третьей группы относятся к условно-патогенным микроорганизмам, широко распространены среди млекопитающих и птиц.

Механизмы саногенеза:

1. Взаимодействие с фагоцитирующими клетками вызывает цитопатический или цитотоксический эффект и гибель фагоцитов или приводит к длительной персистенции микоплазм в фагосомах фагоцитов.
2. Воздействие микоплазм на макрофаги приводит к нарушению их функций.
3. Персистенция микоплазм на мембранах лимфоидных клеток оказывает существенное влияние на их функции, в том числе непосредственное деструктивное воздействие на иммунокомпетентные клетки, вызывая иммунодефицитное состояние.
4. Микоплазмы действуют на эритропоэз.
5. Обмен антигенными компонентами мембран с клетками хозяина обеспечивает антигенную мимикрию и развитие аутоиммунных реакций.
6. Отсутствие клеточной стенки и частая локализация микоплазм в инвагинатах мембран клеток хозяина объясняет их слабую иммуногенность и защиту от действия антител. Этому способствует и высокая антигенная изменчивость молликут.

Иммунитет нестойкий, типоспецифический и обусловлен как секреторными, так и гуморальными антимикробными антителами.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследований служат кровь и отделяемое из пораженных органов.

При иммуноиндикации выявляются антигены микоплазм и уреаплазм в патологическом материале и крови с помощью ИФА, прямой РИФ.

Наиболее распространенным методом микробиологической диагностики микоплазменных инфекций является прямой вариант РИФ с контрастированием фона. Приготовленные из исследуемого материала мазки фиксируют в ацетоне и окрашивают 15–20 мин. при 37°C люминесцирующим иммуноглобулином *M. pneumoniae*, *M. hominis* или *U. urealyticum* во влажной камере. Затем стекла промывают в фосфатно-буферном растворе (рН 7,2–7,4), высушивают и изучают в люминесцентном микроскопе. Микоплазмы выявляются в виде ярко-зеленого гранулярного свечения на мембранах эпителиальных клеток и в межклеточном пространстве на красноватом фоне препарата.

Для обнаружения нуклеотидных последовательностей ДНК микоплазм и уреаплазм в соскобах из уретры, со стенок влагалища, цервикального канала и другом патологическом материале разработаны ДНК-зонды и ПЦР.

Бактериологический метод. У женщин материалом для исследования служат мазки или соскобы из уретры, канала шейки матки, у мужчин – отделяемое уретры, первая порция мочи, секрет предстательной железы. Микоплазмы выделяют из исследуемого материала на плотной дифференциально-диагностической агаровой среде (А-7) с добавлением пенициллина, к которому микоплазмы не чувствительны, и проводят идентификацию чистых культур по культурально-ферментативным и антигенным признакам.

Двухфазная среда с метиленовой синью поддерживает рост *M. pneumoniae* и подавляет рост других микоплазм и многих бактерий. Посевы инкубируют при 37°C в аэробных условиях и при повышенной влажности, для выделения *M. pneumoniae* до 30 сут., при исследовании на другие виды микоплазм – до 14 сут. Колонии микоплазм очень мелкие – от 10 до 150 мкм, поэтому их изучают под микроскопом при увеличении в 100 раз. Для идентификации выделенных штаммов микоплазм проверяют гемолитические свойства с использованием эритроцитов морских свинок и применением пробы на гемадсорбцию. Эритроциты адсорбируются только на колониях *M. pneumoniae*, другие виды микоплазм человека свойством гемадсорбции не обладают.

Для идентификации микоплазм применяют реакцию подавления роста специфическими видовыми сыворотками, добавляемыми в среду культивирования. Реакция ингибиции метаболизма микоплазм основана на свойстве *M. pneumoniae* ферментировать глюкозу со сдвигом рН среды, что определяется по изменению цвета индикатора (фенолового красного). Добавление в среду специфического иммуноглобулина или исследуемой сыворотки больного подавляет ферментативную активность микоплазм. Если метаболизм микоплазм подавляется иммунной сывороткой, среда остается бесцветной или бледно-желтой.

Хорошие результаты дает использование жидкой диагностической среды для индикации уреазы. В состав этой среды входит мочевины. При росте уреазы, содержащихся в исследуемом материале, который вносят в пробирку с 2 мл индикаторной среды, цвет среды меняется от лимонно-желтого до зеленого, а при большом содержании возбудителя – до синего без помутнения за счет ферментации мочевины.

Серологический метод. Используются РСК, НРИФ, РНГА, ИФА. Титры антител во всех реакциях выявляются в диапазоне 1:20–1:320. Специфические антитела, выявляемые в РСК, появляются в конце первой или начале второй недели заболевания, достигают максимума на 3–5-й неделе и держатся до 3–6 мес, затем резко снижаются и к году исчезают. Антитела, выявляемые с помощью РНГА и ИФА, появляются в конце инкубационного периода, достигают максимума в конце первого месяца заболевания, затем титр их постепенно снижается, через 10–12 мес. антитела исчезают.

Биологический и аллергологический методы не применяются.

Профилактика и лечение. Лечение должно быть основано на подборе антибиотиков (чаще применяют макролиды, тетрациклины – доксицилин и фторхинолоны) и бактериологическом контроле эффективности лечения. Имеются устойчивые к тетрациклинам, макролидам и другим антибиотикам штаммы, что связано с наличием у них плазмид лекарственной устойчивости. Специфическая профилактика не разработана.

РАЗДЕЛ 2. МЕДИЦИНСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Вирусы являются возбудителями многих острых и хронических (персистирующих, медленных) инфекционных заболеваний. Разнообразие патогенных для человека вирусов требует рассмотрения их в порядке систематического положения. Исключение сделано для вирусов гепатита. Все вирусы гепатита будут рассмотрены в одной группе, несмотря на то, что они относятся к разным семействам.

Классификация вирусов, вызывающих заболевания у человека

Вирусы называют в соответствии с заболеванием, которое они вызывают (вирусы гепатита, вирусы герпеса и т.д.) или по названию места, где они были выделены (вирус Коксаки, вирус Норволк), либо по уникальным эпидемиологическим характеристикам (арбовирусы). Выделяют вирусы бактерий – бактериофаги, вирусы растений, вирусы животных и вирусы человека.

Распространена классификация по типу нуклеиновой кислоты (табл. 23) на дезоксивирусы (ДНК-вирусы) и рибовирусы (РНК-вирусы). Царство вирусов – *Vira* подразделяется на следующие таксономические категории: семейство (название оканчивается на –*viridae*), подсемейство (название оканчивается на –*virinae*), род (название оканчивается на –*virus*). Однако названия родов и особенно подсемейств даны не для всех вирусов. Вид вируса не получил биномиального названия, как у бактерий.

В основу классификации вирусов положены следующие критерии:

1. гомология нуклеиновых кислот;
2. морфология, размеры, форма;
3. наличие или отсутствие суперкапсида;
4. тип симметрии нуклеокапсида;
5. характеристика нуклеиновых кислот:
 - а) тип нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК);
 - б) молекулярная масса;
 - в) идентичность мРНК или смысловой нити ДНК (плюс или минус нить);
 - г) количество цепочек в молекуле либо наличие сегментов;
 - д) наличие ферментов.

Особенности диагностики вирусных инфекций

Для диагностики вирусных инфекций используются вирусоскопический, вирусологический и серологический методы.

Вирусоскопический метод. Метод представляет собой микроскопию вируса в материале от больного. Из-за малых размеров вирусов возможна только электронная микроскопия. Электронная микроскопия имеет множество модификаций и является очень точным и информативным методом, который позволяет определить морфологию вируса, его свойства, идентифицировать вирус и даже количественно определить содержание вируса в исходном материале. Иммуноэлектронная микроскопия с использованием меченных и немеченых флюорохромами антител позволяет идентифицировать различные виды вирусов, сходные по морфологическим свойствам. Однако применение этих методов в практической медицине затруднено.

К микроскопическим можно отнести методы, позволяющие увидеть не сам вирус, а те изменения в клетках организма, которые он вызывает. При микроскопии мазков из материала от больного можно регистрировать цитопатическое действие вируса, вирусные включения, образование симпластов, измененных под действия вируса клеток и т.д. Это опосредовано будет говорить о наличии вируса в организме больного.

Вирусологический метод. Вирусологический метод диагностики заключается в выделении вируса из клинического материала, его культивировании, определении

количественного содержания и идентификации. Кроме того, к этому методу можно отнести обнаружение в материале компонентов вирусов.

Таблица 23

Основные вирусы, вызывающие заболевания человека

| Семейство | Тип симметрии | Наличие суперкапсида | Размер вириона, нм | Представители |
|---|----------------|----------------------|--------------------|---|
| Группа I: ДНК (двунитевые) вирусы | | | | |
| <i>Papovaviridae</i> | Икосаэдральный | – | 45-55 | Папилломавирусы и полиомавирусы человека |
| <i>Adenoviridae</i> | Икосаэдральный | – | 70-90 | Аденовирусы человека |
| <i>Herpesviridae</i> | Икосаэдральный | + | 200 | Вирусы простого герпеса, Эпштейна-Барр опоясывающего лишая, цитомегаловирусы |
| <i>Poxviridae</i> | Смешанный | – | 130-350 | Вирус оспы |
| Группа II: ДНК (однонитевые) вирусы | | | | |
| <i>Parvoviridae</i> | Икосаэдральный | – | 18-26 | Аденоассоциированный вирус |
| <i>Circinoviridae</i> | Икосаэдральный | – | 30-50 | Вирус гепатита ТТ |
| Группа III: РНК (двунитевые) вирусы | | | | |
| <i>Reoviridae</i> | Икосаэдральный | – | 60-80 | Реовирусы, вирус Кемерово, ротавирусы |
| Группа IV: РНК (плюс-однонитевые) вирусы | | | | |
| <i>Picornaviridae</i> | Икосаэдральный | – | 20-30 | Вирусы полиомиелита, ЕСНО, Коксаки, гепатита А. |
| <i>Togaviridae</i> | Икосаэдральный | + | 30-90 | Вирус краснухи |
| <i>Flaviviridae</i> | Икосаэдральный | + | 40-60 | Вирусы: желтой лихорадки, японского энцефалита, лихорадки денге, клещевого энцефалита, вирус гепатита С |
| <i>Caliciviridae</i> | Икосаэдральный | – | 20-30 | Вирусы гастроэнтерита |
| Гепатит Е-подобные вирусы | Икосаэдральный | – | 27-34 | Вирус гепатита Е |
| <i>Coronaviridae</i> | Спиральный | + | 80-130 | Коронавирус человека, вирус SARS |
| Группа V: РНК (минус-однонитевые) вирусы | | | | |
| <i>Bunyaviridae</i> | Спиральный | + | 90-100 | Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки |
| <i>Arenaviridae</i> | Спиральный | + | 50-300 | Вирусы Ласса, Мачупо |

| | | | | |
|--|---|---|---------|---|
| <i>Orthomyxoviridae</i> | Спиральный | + | 80-120 | Вирусы гриппа |
| <i>Paramyxoviridae</i> | Спиральный | + | 150-300 | Вирусы кори, паротита, респираторно-синтициальный |
| <i>Rhabdoviridae</i> | Спиральный | + | 70-175 | Вирус бешенства |
| <i>Filoviridae</i> | Спиральный | + | 80-100 | Вирусы Марбург и Эбола |
| Неклассифицируемые вирусы | | - | 36 | Вирус гепатита D |
| Группа VI: РНК вирусы (обратно транскрибирующиеся) | | | | |
| <i>Retroviridae</i> | Спиральный или икосаэдральный в зависимости от подсемейства | + | 80-100 | ВИЧ |
| Группа VII: ДНК вирусы (обратно транскрибирующиеся) | | | | |
| <i>Hepadnaviridae</i> | Спиральный | + | 45-50 | Вирус гепатита В |

Клинический материал следует отбирать как можно раньше или с учетом циркуляции возбудителя. Образцы необходимо доставлять в лабораторию незамедлительно. При длительной транспортировке их помещают в холод. Вирусы культивируются только в живой клетке, поэтому существует три системы для культивирования вирусов: куриный эмбрион, организм животного и клеточные культуры. Выявляют вирусы по их воздействию на организм или культуру клеток.

Количественное определение вирусов проводят путем изучения инфекционности (в реакции бляшкообразования или определением инфекционной или летальной дозы), выявлением вирусных антигенов (в количественных серологических реакциях) или при помощи количественной электронной микроскопии.

Идентификацию вируса проводят чаще всего серологическими методами (РН, РТГА, РИФ, ИФА и т.д.).

Вирусологический метод – золотой стандарт в диагностике вирусных заболеваний. Однако объективные сложности – определенное время репродукции возбудителя (от нескольких суток до нескольких недель), необходимость содержания штата квалифицированных сотрудников и перманентный риск заражения – ограничивают применение этих методов в работе бактериологических лабораторий лечебных учреждений.

Экспресс-диагностика вирусных инфекций основана на обнаружении вирусных антигенов в клиническом материале различными серологическими методами – РНГА, РТГА, РИФ, ИФА и др.

Современная диагностика вирусных инфекций включает генетические (молекулярно-биологические) методы, которые заключаются в определении в материале больного вирусных нуклеиновых кислот. Наиболее распространенным из них является полимеразная цепная реакция (ПЦР) и гибридизация нуклеиновых кислот. Применяется количественная ПЦР, позволяющая оценить вирусную нагрузку.

Серологический метод основан на определении титра специфических антител в парных сыворотках от больного. В настоящее время обязательным является определение класса специфических иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Чаще всего используются реакции: ИФА, РТГА, НРИФ, РН и др. Для некоторых вирусных инфекций (преимущественно для ВИЧ) используется метод иммуноблотта, при помощи которого определяют наличие специфических антител против конкретных вирусных белков.

ДНК – содержащие вирусы

Вирус натуральной оспы

Натуральная оспа – острое, особо опасное заболевание, вызываемое вирусом оспы и характеризующиеся тяжелым течением, высокой контагиозностью, лихорадкой, генерализированной пустулезной сыпью. Вирус относится к семейству *Poxviridae*, роду *Orthoroxvirus*.

Строение вириона. Вирион натуральной оспы – крупный вирус и имеет форму параллелепипеда с закругленными краями размером 300-400 x 170-260 нм. Вирион состоит из нуклеокапсида, кубического типа симметрии, окруженного трехслойной белковой оболочкой. От наружного осмиофильного слоя отходят ворсинки. Геном вируса представлен двухнитчатой линейной ДНК. В составе вириона установлено около 30 белков, 17 из них связаны с сердцевинной, 5 находятся на поверхности оболочки. В наружной оболочке определены фосфолипиды. Вирион содержит 10-12 ферментов, среди них – ДНК-зависимая полимеразы, нуклеотидфосфорилаза, тимидинкиназа и др.

Культивирование. Вирус натуральной оспы хорошо культивируется на курином эмбрионе. Через 48-72 ч. после заражения куриного эмбриона на хорионлантоисной оболочке образуются белые, плотные, бляшки, отграниченные от окружающих тканей. Вирус размножается на первичных и перевиваемых клеточных культурах человека, обезьяны, овцы. В клеточных культурах после заражения вирусом наблюдается цитопатическое действие. Зараженные клетки изменяют свою форму, отделяются от поверхности стекла; иногда, закругляющиеся клетки скапливаются, образуя очаги.

Антигенные свойства. У вируса натуральной оспы обнаружены антигены LS, NP. Нуклеопротеидный NP антиген является составной частью вирусной частицы и реагирует перекрестно со всеми сыворотками, содержащими антитела к семейству рох-вирусов. Растворимый антиген LS содержит термолабильный составной элемент L (разрушающийся при температуре 60 °С) и термостабильный S (выдерживающий температуру 100 °С). Гемагглютинин – липопротеидный комплекс, содержащий три гликопротеида.

Установлено наличие двух штаммов вируса натуральной оспы. Первый вызывает классическую оспу (*variola major*) с летальностью, превышающей 50 %, второй – алястрим (*variola minor*) с более легким течением и летальностью, не превышающей 1%. Возбудители идентичны по основным свойствам. Вирус алястрим отличается от вируса классической оспы способностью размножаться в курином эмбрионе при более низкой температуре (37,5 °С), образовывать бляшки, и вызывать ЦПД в культуре куриных фибробластов.

Патогенез. Источником инфекции является больной человек в течение всей болезни. Механизмы передачи – аспирационный и контактный, пути передачи – воздушно-капельным, прямой контакт.

Наибольшую опасность больной представляет первые 8–10 суток периода высыпания. Входными воротами для вируса является чаще всего слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже – поврежденная кожа. После размножения в клетках слизистых оболочек дыхательных путей и кожи возбудитель поступает в кровь, где наблюдается первичная вирусемия.

С кровью вирус разносится по организму и размножается в клетках различных тканей организма и снова попадает в кровь, наступает вторичная вирусемия. Вирус вызывает характерные поражения на коже и слизистых оболочках полости рта, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Заболевание характеризуется, главным образом, кожными поражениями в виде папулезных и везикуло-пустулезных высыпаний.

В клетках сосочкового слоя кожи возникают дистрофические изменения, при этом накапливается экссудат, формируются внутриэпидермальные пузырьки, которые, сливаясь, образуют везикулы. Характер высыпаний при натуральной оспе – это последовательное образование везикул-пустул-корочек, что ведет к образованию на коже рубцов. Такие же изменения возникают на слизистых оболочках и во всех внутренних органах.

Во внешнюю среду вирус из организма выделяется с содержимым пустул, слюной, отделяемым из носа, мочой.

Исход заболевания может быть различным. При тяжелых формах болезни, исход не благоприятный. Летальность при натуральной оспе колеблется в пределах 10–15 %.

Механизм саногенеза. Иммунный ответ обусловлен накоплением антител. Нейтрализующие антитела выявляются у вакцинированных больных после третьего дня болезни, а у не вакцинированных после 5 или 6-го дня.

Повторные заболевания натуральной оспой встречаются редко, но наблюдаются единичные случаи заболевания после длительного промежутка времени, которые протекают, как правило, легче.

Микробиологическая диагностика. Основными методами диагностики являются вирусоскопический, вирусологический и серологический. Материалом для исследований служит содержимое везикул, пустул и корочки, соскоб везикул и пустул. При отсутствии поражений на коже используют кровь, мазки из зева.

Вирусоскопический метод. Данный метод позволяет выявить вирус в мазках из материала, взятого из высыпаний на кожи, со слизистых или из крови. Для микроскопии вируса может использоваться несколько методов:

1. Простое окрашивание по методу Морозова. В световом микроскопе выявляются тельца Пашена, характерные скопления вирусных частиц, окрашенных в темно-коричневый и черный цвет. Ответ может быть получен в течение одного часа.
2. Метод иммунофлюоресценции. Использование иммунофлюоресценции может обеспечить получение результата через несколько часов. Метод обладает тем преимуществом, что помимо выявления вируса, одновременно осуществляет и его идентификацию. Для постановки данного метода применяют люминесцирующие противооспенные сыворотки (против вируса классической оспы и алястрима).
3. Электронная микроскопия. Метод используется для диагностики натуральной оспы и основывается на морфологических особенностях вируса оспы.

Вирусологический метод. Надежным и чувствительным методом диагностики натуральной оспы является метод выделения и идентификации вируса из исследуемого материала заражением 9-11-ти дневных куриных эмбрионов и культур тканей почек обезьян и кожно-мышечных клеток эмбриона человека. При обнаружении на хорион-аллантаической оболочке беловатых «бляшек», проводят идентификацию вируса с иммунными диагностическими сыворотками в РНГА, РТГА, РИФ. В культуре клеток через 24 часа вирус вызывает цитопатические изменения. Идентификацию вируса также осуществляют в серологических реакциях.

Серологический метод. Для выявления антител у больных, не подвергнутых за последние два года вакцинации против натуральной оспы, используются следующие реакции:

- Реакция торможения гемагглютинации на 3-5-й день.
- Реакция связывания комплемента – после 10 дней.
- Реакция нейтрализации на клеточных культурах.

Профилактика и лечение. Больной человек считается единственным источником от начала заболевания до отпадения последнего струпа. Поэтому главное профилактическое мероприятие – это изоляция больного.

Для лечения и экстренной профилактики применяют противооспенный иммуноглобулин. Для создания активного иммунитета используется живая вакцина

против оспы, которая применяется подкожно. Вакцину готовят из вакцинной пульпы путем соскабливания поражений, вызываемых инокуляцией вируса осповакцины на скарифицированную кожу молодых телят.

В настоящее время случаев заболевания натуральной оспой в мире не регистрируется. Однако, во многих странах, в том числе России, ежегодно вырабатываются миллионы доз вакцин на случай возникновения эпидемии.

Вирусы герпеса

Среди вирусных заболеваний герпесвирусы занимают одно из ведущих мест и характеризуются повсеместным распространением, многообразием клинических проявлений заболевания, хроническим течением. Современная систематика разделяет семейство Herpesviridae на подсемейства Alphaherpesviruses, Betaherpesviruses и Gammaherpesviruses. Патогенные для человека альфагерпесвирусы включены в состав родов Simplexvirus (вирусы герпеса 1 и 2-го типов) и Varicellovirus (вирус герпеса 3-го типа). Беттагерпесвирусы включены в состав родов Cytomegalovirus (вирус герпеса 5-го типа) и Roseolovirus (вирусы герпеса 6 и 7-го типов).

Гаммагерпесвирусы, патогенные для человека, включены в состав рода Lymphocryptovirus (вирус герпеса 4-го типа).

Вирусы простого герпеса – Virus Herpes simplex

Вирус простого герпеса вызывает герпетическую инфекцию, характеризующуюся поражением кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы и внутренних органов, а также персистенцией и рецидивами болезни. Вирусы относятся к семейству Herpesviridae, роду Simplexvirus. Открыт в 1912 году У. Грютером.

Строение вириона. Вирус имеет сферическую форму, диаметр 150-220 нм. Геном представлен двунитчатой линейной ДНК с молекулярной массой 92-102 МД. ДНК окружена капсидом, состоящим из 162-х капсомеров. Капсид имеет кубический тип симметрии и является икосаэдром. Нуклеокапсид окружен трехслойной гликолипопротеиновой оболочкой, на поверхности которой имеются шиповидные выступы, происходящие из внутренней ядерной мембраны инфицированной клетки.

Культивирование вируса. Для культивирования вируса применяют куриный эмбрион, культуру клеток человека, новорожденного хомяка, мышинных и куриных эмбрионов. Вирус хорошо развивается в культуре человеческой эмбриональной легочной и почечной ткани. На хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона образуются мелкие плотные бляшки, на культуре клеток – вызывает цитопатический эффект в виде появления гигантских клеток с внутриядерными включениями.

Патогенность для животных. Вирус патогенен для многих видов лабораторных животных (мышей, кроликов, морских свинок, хомяков) при экспериментальном заражении кроликов на роговицу глаза вирус герпеса вызывает заболевание кератит, при введении в мозг – энцефалит.

Антигенная структура. Вирус простого герпеса содержит антигены, представленные внутренними белками и гликопротеинами суперкапсида. Различают 8 антигенных типов, из них наиболее изучены и распространены вирусы типов 1 и 2.

Патогенез. Источником вируса является больной человек или вирусоноситель. Механизмы передачи – аспирационный, контактный, пути передачи – воздушно-капельный, прямой контакт (половой). Входными воротами инфекции могут быть слизистая оболочка губ, ротовой и носовой полости, конъюнктивы глаз и половых органов. Возможны несколько путей распространения вируса в организме, в зависимости от типа, входных ворот вируса и путей заражения, состояния иммунной системы хозяина. Первичная репродукция вируса происходит в месте инокуляции в эпителии слизистых оболочек рта, глотки, носа или половых органов. Затем вирус лимфогенным путем

проникает в кровь и наступает генерализованная форма инфекции. Вирус может проходить через гематоэнцефалитический барьер и вызвать менингит или энцефалит.

Вирус герпеса типа 1 вызывает поражения кожи лица, острый герпетический гингивостоматит, герпетическую экзему, герпетический кератит, а вирус простого герпеса типа 2 вызывает две основные формы заболевания: генитальный герпес с характерными пузырьково-язвенными высыпаниями на коже и слизистых половых органов, и герпес новорожденных, который может протекать как стертая форма или генерализованная с летальным исходом.

Внутриутробное заражение плода вирусом герпеса бывает редко и приводит к развитию патологических процессов у плода. ВПГ-2 играет определенную роль в этиологии рака шейки матки.

Механизм саногенеза. В организме больного вирусом герпеса вырабатываются вируснейтрализующие антитела класса IgM при первичном инфицировании, в дальнейшем накапливаются IgG, а также специфические антитела IgA.

Антитела нейтрализуют вирус в крови, а также в межклеточном пространстве, но не препятствуют пожизненной персистенции вируса в клетках и возникновению рецидивов.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования может быть содержимое герпетических везикул, слюна, кровь, спинномозговая жидкость, кусочки мозга и печени в случае летального исхода заболевания.

Вирусоскопический метод. Для экспресс-диагностики готовят мазки – отпечатки из соскоба герпетических везикул и окрашивают по методу Романовского-Гимзы. Вирус простого герпеса индуцирует в клетках характерные изменения, регистрируемые под микроскопом: внутриядерные включения, симпласты или карициты.

Для типирования вируса герпеса и идентификации антигенов в материале, взятом непосредственно у больного (соскобы кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы) используют метод иммунофлюоресценции. Мазки из материала фиксируют ацетоном и обрабатывают специфической антигерпетической флюоресцирующей кроличьей сывороткой. При положительном результате обнаруживается специфическое свечение.

Электронно-микроскопическое исследование позволяет обнаружить вирус герпеса в материале больного по характерной морфологии.

Вирусологический метод. Для выделения вируса используют культуры клеток и куриные эмбрионы. В культуре клеток вирусы герпеса дают характерный цитопатический эффект, на ХАО куриного эмбриона образуют бляшки.

Биологический метод. Заражают белых мышей в мозг и при этом развивается специфический энцефалит, при нанесении вирусосодержащего материала на роговицу кролика возникает заболевание – герпетический кератит.

Серологический метод. Для определения антител в крови заболевших используют реакцию нейтрализации в культуре клеток, РСК, ИФА, РИФ.

Лечение и профилактика. Для лечения герпеса используют противовирусные химиопрепараты: зафирекс, асаикловир, фамцикловир. Для специфической иммунопрофилактики применяют инактивированную вакцину и донорский нормальный иммуноглобулин.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Varicella – zoster virus

Строение вириона. Вирус ветряной оспы – ДНК-содержащий вирус, овальной формы и размером 120-200 нм.

Культивирование. Размножается вирус на первичных и перевиваемых культурах клеток человека и обезьян.

Патогенез. Вирус вызывает клинически два различных заболевания – ветряную оспу и опоясывающий лишай. Ветряная оспа – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой и папулезно-везикулярной сыпью на коже и слизистых

оболочках. Возбудителем заболевания является вирус герпеса 3-го типа. Источник инфекции – больной человек. Механизмы передачи – аспирационный, контактный, пути передачи – воздушно-капельный и прямой контакт. Ворота инфекции – слизистая оболочка верхних дыхательных путей. При этом заболевании развивается вирусемия, и вирус попадает в эпителий кожи, слизистых. На теле появляется сыпь. Различные стадии развития и размеры пузырьков обуславливают полиморфизм сыпи, характерный для ветряной оспы. Элементы сыпи вначале представляют собой розовые пятна величиной 2–4 мм, которые в течение нескольких часов превращаются в папулы и затем в везикулы, наполненные прозрачным содержимым. Вирус также поражает печень, легкие, костный мозг, поджелудочную железу, тимус. Высыпание сопровождается подъемом температуры, снижается аппетит, нарушается сон. Чаще ветряной оспой болеют дети от 6 месяцев до 7 лет. У взрослых заболевание встречается очень редко. Инкубационный период колеблется от 10 до 23 дней. Общее течение болезни доброкачественное. Осложнения при ветряной оспе встречаются редко. В случае заболевания женщин в третьем триместре беременности возможны преждевременные роды и мертворождение. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет. Вирус проникает в спинальные ганглии и персистирует там пожизненно. При снижении иммунитета инфекция может рецидивировать в виде опоясывающего герпеса.

Опоясывающий герпес (*Herpes Zoster*) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением межпозвоночных ганглиев и появлением везикулярной сыпи по ходу ветвей пораженного чувствительного нерва.

Возбудитель опоясывающего герпеса дермонеотропен и в клинике наряду с общими симптомами (температура, головная боль, интоксикация, зуд, жжение) через 3-5 дней по ходу чувствительных нервов возникает отечность, гиперемия кожи. Через сутки или двое на коже появляются пузырьки, наполненные прозрачной жидкостью. На 6-8-ой день пузырьки подсыхают и образуются корочки. Сыпь может занимать большую площадь. Чаще поражаются межпозвоночные узлы грудного отдела, а также кожа грудной клетки. Поражения исчезают в течение 2-4 недель, боль может беспокоить в течение недель и месяцев. Больной опоясывающим герпесом заразен только для человека, не перенесшего ветряную оспу.

Микробиологическая диагностика. Диагностика основана на вирусоскопическом, вирусологическом и серологическом методах.

Вирусоскопический метод. Для быстрой идентификации вируса может быть использован непрямой метод иммунофлюоресценции.

Вирусологический метод. Для выделения вируса используют различные культуры клеток человека, почек, тестикул обезьян, кроликов.

Серологический метод. Обнаружение антител в сыворотках больных в реакциях РСК, РТГА, РПГА, ИФА.

Наибольшей чувствительностью для выявления ДНК герпес вирусов характеризуется полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Профилактика и лечение. Применяется живая культуральная вакцина против ветряной оспы и опоясывающего герпеса В. В России зарегистрированы две вакцины – овавакс (Япония) и варилрикс (Англия).

Вирус Эпштейна – Барр *Lymphocryptovirus*

Вирус герпеса человека 4-го типа носит название вирус Эпштейн-Барра, в честь М. Эпштейна и Э. Барра, выделивших его из биопатов пациентов с лимфомами Беркитта в 1964 году. Вирус относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirus*. Он является причиной инфекционного мононуклеоза и двух эндемичных опухолей: лимфомы Беркитта и карциномы носоглотки.

Строение вириона. Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) относится к ДНК-содержащим вирусам. Имеет сферическую форму и диаметр 180 нм. Морфологически не отличим от вируса простого герпеса.

Культивирование. ВЭБ размножается в культуре лимфобластов опухоли Беркитта лимфоцитах крови больных инфекционным мононуклеозом, лейкоимических клетках и в культуре клеток мозга здорового человека. Вирус может вызывать лимфоидные неоплазии у мармазеток и свиных обезьян.

Антигенные свойства. ВЭБ содержит следующие специфические антигены: вирусный капсидный антиген (ЕВ-VCA), ядерный антиген (ЕВ-NA) и мембранный антиген (ЕВ-МА). Обнаружение раннего поверхностного и ядерного антигенов свидетельствует об острой инфекции ВЭБ, а выявление позднего мембранного и капсидного антигенов – о давнем инфицировании и латентной инфекции.

Инфекционный мононуклеоз

Патогенез. Источником и резервуаром инфекции являются больные с бессимптомными и манифестными формами заболевания, а также вирусоносители. После перенесенного заболевания из носоглоточных смывов вирус выделяется до 16 месяцев. Основной механизм передачи аспирационный, возможны алиментарный и контактный. Основной путь передачи – воздушно-капельный, фактор передачи – контаминированная вирусом слюна. Кроме того, возможно заражение пищевым путем, а также непрямым контактом через руки и предметы обихода. Возможен и половой путь передачи (прямой контакт). Первичное инфицирование в раннем возрасте чаще характеризуется стертой картиной. Первичное инфицирование в подростковом или старшем возрасте может вызвать инфекционный мононуклеоз. Входными воротами инфекции является глоточное кольцо, реже слизистая желудочно-кишечного тракта. На месте внедрения появляется гиперемия и отек слизистых полости рта и глотки, гипертрофия ткани миндалин и слизистых оболочек носа. Лимфогенно вирус поражает региональные лимфоузлы, вызывая их воспаление. При массивном поступлении вируса развивается вирусемия. Вирус проникает в отдаленные лимфоузлы и органы, богатые ретикуло-эндотелиальными клетками, развивается лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки. Симптомы интоксикации и лихорадка обусловлены воздействием токсинов, а катар верхних дыхательных путей, полости рта и глотки – непосредственным воздействием вируса. Усиление митотической активности клеток лимфоидной и ретикулярной ткани приводит к появлению в периферической крови атипичных мононуклеаров, которые обеспечивают своеобразную гематологическую картину мононуклеоза. В патогенезе инфекционного мононуклеоза различают 5 фаз:

1. заражение;
2. лимфогенный занос возбудителя в регионарные лимфатические узлы и ответная реакция лимфатических узлов;
3. инфекционно-аллергическая фаза;
4. вирусемия с генерализацией возбудителя в организме и системной реакцией лимфоидной ткани и гистиомакрофагальной системы;
5. мобилизация иммунокомпетентных механизмов защиты организма и выздоровление.

Для заболевания характерны лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки, своеобразные изменения в иммунной и кроветворной системах. Вирус сохраняется в В-лимфоцитах в виде множества копий внехромосомной ДНК. ВЭБ экспрессирует некоторые гены и синтезирует вирусспецифические белки, которые в комплексе с НЛА появляются на поверхности клеток и служат мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, ВЭБ вызывает трансформацию В-лимфоцитов, повышающих способность к размножению. Наряду с общим благоприятным прогнозом существует возможность развития осложнений в виде гнойного лимфаденита, геморрагического нефрита и даже летального исхода. Значительно реже выявляют хроническую

персистенцию вируса, известную как реактивированная ВЭБ-инфекция. Считается, что ВЭБ поражает два типа клеток:

1. Эпителиальные клетки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта и вызывает продуктивную инфекцию.
2. В-лимфоциты, которые в результате вирусной инфекции активируются, размножаются и immortalizуются, т.е. переходят в бессмертное состояние.

К числу заболеваний первого типа относятся инфекционный мононуклеоз, к заболеваниям второго порядка – злокачественная лимфома Беркитта. Эти заболевания относятся к СПИД-индикаторным. При этом ВЭБ может вызывать не только перечисленную патологию, но и волосистую лейкоплакию, энцефалиты, пневмонию и др. Взаимоотношение с макроорганизмом базируется на тропизме ВЭБ к В-лимфоцитам. С этих позиций можно объяснить патогенез основных симптомов инфекционного мононуклеоза:

1. лимфоаденопатия и спленомегалия – результат ВЭБ-индуцированной поликлональной гиперплазии В-лимфоцитов и атакующих их Т-киллеров;
2. некротическая ангина – лизис ВЭБ-трансформированных В-лимфоцитов Т-киллерами;
3. мононуклеоз – появление в крови множества атипичных мононуклеаров – результат активации Т-лимфоцитов ВЭБ трансформированными В-лимфоцитами;
4. образование гетерофильных антител – следствие неспецифической ВЭБ-стимуляции различных клонов антителпродуцирующих клеток;
5. лимфомы – трансформирующий эффект ВЭБ на В-лимфоциты, повышающий их способность к размножению.

Инфекционный мононуклеоз у большинства больных заканчивается полным выздоровлением через 2-4 недели. У больных с иммунной недостаточностью могут развиваться тяжелые формы инфекционного мононуклеоза, возможны злокачественные новообразования лимфоузлов и лимфома Беркитта.

Микробиологическая диагностика. До настоящего времени не разработаны методы выделения вируса в культуре клеток и основу диагностики составляет серологический метод.

Серологическая диагностика инфекционного мононуклеоза основана на выявлении в сыворотке крови больного антител. Разработаны ПЦР, ИФА.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика не разработана.

Лимфома Беркитта – злокачественная лимфоидная опухоль, вызываемая вирусом герпеса человека четвертого типа, локализуемая в различных органах и тканях (верхняя челюсть, почки, яичники, печень и др.). На основании исследований было доказано этиологическое единство инфекционного мононуклеоза и лимфомы Беркитта.

Типичный вариант лимфомы Беркитта – единичные или множественные новообразования челюсти, которые могут диффузно распространяться на слюнные и щитовидную железы. Процесс склонен к генерализации, которая может привести к поражению костей таза, позвоночника. Поражаться могут печень, почки, поджелудочная железа, кишечник и др. органы. В не леченых случаях заболевание заканчивается смертью. При своевременной диагностике и интенсивном лечении возможно излечение больного или благоприятное течение болезни.

Вирус цитомегалии Cytomegalovirus

В современной классификации вирусов, ЦМВ человека под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* входит в семейство *Herpesviridae*, род *Cytomegalovirus*.

Строение вириона. Вирион имеет округлую форму диаметром 150 нм, содержит двунитчатую ДНК с молекулярной массой 64 мД, заключенную в икосаэдровый капсид с

162 капсомерами. Внешняя оболочка вируса по химическому составу представляет собой белково-углеводно-липидный суперкапсид.

Культивирование вируса. Цитомегаловирус культивируется в культуре клеток фибробластов эмбриона человека, в диплоидных клетках легких эмбриона человека, а также в культуре клеток перевиваемой линии VERO, ВНК-21, клеток щитовидной железы человека.

Вирус вызывает цитопатические изменения в клеточных культурах, образование внутриядерных включений, состоящих из вирусных частиц и ядерного хроматина, которые окружены светлым ободком (совиный глаз). Наиболее характерными отличительными признаками ЦПД вируса являются следующие: репродукция вируса происходит преимущественно в фибробластах эмбриона человека. Отмечается медленное развитие очагов поражения в течение 60 дней. Имеется резкая очерченность внутриядерных включений. Масса включения резко отделена от ядерной оболочки. Между ядерной оболочкой и включением имеется широкая светлая зона.

Цитопатическое действие ЦМВ настолько типично, что может быть одним из диагностических признаков.

Антигенная структура. Цитомегаловирус содержит два антигенных компонента: комплементсвязующий и вируснейтрализующий, которые вызывают образование соответствующих антител.

Патогенез. Источником инфекции является больной человек с острой или латентной формой инфекции. Механизмы передачи – аспирационный, контактный, вертикальный, искусственный (гемоконтактный). Путь передачи – прямой (в том числе и половой путь) и непрямой контакт, воздушно-капельный, трансплацентарный, трансфузионный, при трансплантации органов, переливании крови. Входными воротами служит кожа, слизистые оболочки, дыхательные пути и плацента. Вирус вызывает разнообразные патологические проявления: и различают две формы заболевания – локализованную и генерализованную. При первой форме поражаются только слюнные железы, при второй – внутренние органы с поражением ЦНС, легких, печени, селезенки и др. органов. Наибольшую опасность представляет врожденная цитомегалия, когда плод инфицируется через плаценту. У новорожденного цитомегалия чаще всего проявляется желтухой, тромбоцитопенической пурпурой, гепатоспленомегалией, пневмонией, поражением нервной системы и ряд других нарушений, приводящие к смерти или рождением ребенка с нарушением ЦНС и поражением других органов.

У взрослых, клинически выраженная цитомегаловирусная инфекция встречается значительно реже. Может возникать заболевание, напоминающее мононуклеоз.

Латентное персистирование вируса может активизироваться беременностью, снижением резистентности организма (острые и хронические инфекции, подавление иммунореактивности, хирургические вмешательства, переливание крови и т.д.). Цитомегаловирус выделяется с мочой, слюной и передается контактным и респираторным способами. Врожденно-инфицированный цитомегалией ребенок выделяет вирус в течение ряда лет и может широко распространять инфекцию среди окружающих людей.

Механизм саногенеза. Формируется гуморальный и клеточный иммунитет, однако антитела не нейтрализуют вирус в организме человека.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследований является слюна, цереброспинальная жидкость, моча, секционный материал, грудное молоко. Применяются вирусоскопический, вирусологический и серологический методы.

Вирусоскопический метод. При микроскопии мазков применяют метод окраски по Романовскому-Гимзе. В материале выявляют гигантские клетки с внутриядерными включениями в виде «глаза совы». Кроме того, можно использовать окраску азур-эозином, гематоксилин-эозином, окраска по Паппенгейму.

Вирусологический метод. С этой целью проводят заражение культур клеток фибробластов и диплоидных культур клеток эмбриона человека. Препараты, после

инокуляции материала от больного подвергают цитологическому изучению спустя 7-40 дней. Цитологическое действие проявляется уже на 3-ий день. Для выявления антигенов цитомегаловируса используют РИФ, ПЦР.

Серологический метод. Антитела в сыворотке крови больных определяют РСК, РПГА, РН, РИФ и ИФА.

Профилактика и лечение. С лечебной целью используют ганцикловир и фоскарнет, ингибирующие синтез вирусной ДНК.

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)

Roseolovirus

Вирус герпеса 6-го типа связывают с двумя самостоятельными заболеваниями: внезапная экзантема у детей раннего возраста и синдром хронической усталости у взрослых.

Строение вириона. По своему строению ВГЧ-6 сходен с другими представителями семейства вирусов герпеса. Диаметр вирионов 140-200 нм. Геном представлен двухнитевой ДНК.

Культивирование. ВГЧ-6 размножается в Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах и глиальных клетках и других клеточных культурах.

Антигенные свойства. Вирус содержит 2 вида антигенов ВГЧ-6 (А и В), которые отличаются от других герпесвирусов и могут быть дифференцированы иммунологическими методами.

Патогенез. Внезапная экзантема – острое инфекционное заболевание детей младшего возраста, характеризующееся повышением температуры и последующим появлением пятнистой сыпи. Источником инфекции являются больные манифестными и латентными формами болезни, а также вирусоносители ВГЧ-6. Механизмы передачи – аспирационный, контактный, основной путь передачи – воздушно-капельный, реже непрямой контакт. Входные ворота – слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Болеют преимущественно дети в возрасте от 4–5 месяцев до 3 лет. Инкубационный период колеблется от 3–17 дней. Клиника характеризуется следующей симптоматикой: острое начало, высокая температура до 39–40 °С, снижение аппетита, нарушение сна, иногда появление судорог, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, боли в горле, конъюнктивит. На четвертый день болезни появляется сыпь в виде бледно-розовых пятен диаметром 2–5 мм. В начале сыпь появляется на спине, с последующим распространением на живот, грудь, разгибательные поверхности рук. Сыпь исчезает через 2-3 дня без последующей пигментации.

При тяжелом течении болезни возможны явления менингита, менингоэнцефалита. В большинстве случаев заболевание внезапной экзантемой заканчивается благоприятным исходом.

Синдром хронической усталости. Источником инфекции являются больные или носители ВГЧ-6. Пути передач – воздушно-капельный, половой, при переливании инфицированной крови, вертикальный путь от матери плоду. Заболевание характеризуется повышением температуры, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, генерализованной лимфаденопатией, психическими расстройствами, нарушением сна, чувства равновесия. У больных развивается хроническая слабость, утомляемость, что приводит к полной потере трудоспособности.

Микробиологическая диагностика. Для диагностики заболеваний, вызванных ВГЧ-6, используется **серологический метод**: иммуноферментный анализ, реакция непрямой иммунофлюоресценции, ПЦР.

Вирусы герпеса человека 7, 8-го типов

В настоящее время ВГЧ-7 относят к роду *Roseolovirus* подсемейства *Betaherpesvirinae*. Вирус имеет типичное для герпесвирусов строение, наиболее близок к

ВГЧ-6. Вирус распространен повсеместно, но неравномерно. ВГЧ-7 является Т-лимфотропным вирусом, обладающим способностью инфицировать CD4 и CD8 лимфоциты и незрелые Т-клетки. Предполагается связь между ВГЧ-7 и синдромом хронической усталости, а также внезапной экзантемой у детей.

Для выделения и идентификации вируса применяют метод непрямой иммуофлюоресценции, электронной микроскопии, молекулярной гибридизации.

В 1995 году из биоптата у пациента с саркомой Капоши были выделены вирусоподобные частицы, содержащие ДНК с элементами гомологии с ВЭБ. Вирус получил название ВГЧ-8, его отнесли к роду *Rhadinovirus* подсемейства *Gammaherpesvirinae*. Участие его в патологии человека изучается.

Аденовирусы

Аденовирусы являются возбудителями острых респираторных заболеваний, поражающих клетки лимфоузлов лимфатического кольца. Вирусы выделены в 1953 году РОУ из тканей миндалин и аденоидов детей. Семейство *Adenoviridae* включает два рода: *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих) и *Aviadenovirus* (вирусы птиц): в состав первого входит около 80 серотипов, второго – 14.

Строение вириона. Аденовирусы имеют форму икосаэдра диаметром 60–90 нм. Зрелый вирус состоит из 252 капсомеров, включая 240 гексонов, образующих грани и 12 пентонов. Гексон построен из 3-6 молекул белка, составляющего около 50 % от белков вириона. Пентоны образуют вершины икосаэдра и имеют комплексную структуру, состоящую из полигонального основания и прикрепленных к нему нитей (фибров) с головкой на конце. Именно с помощью головки фибров осуществляется адсорбция аденовирусов на специфических рецепторах клеток. Внутри капсида имеется сердцевина диаметром 66 нм, представляющая правильно организованную структуру из 12 петель. Вершины петель совпадают с вершинами капсида, и на срезе вириона сердцевина образует фигуру, подобную цветку – характерную структуру, видимую при электронной микроскопии. Петли образованы дезоксирибонуклеопротеидом, состоящим из ДНК, и ассоциированного с ней белка. Второй внутренний белок находится на наружной поверхности петель. Геном представлен линейной молекулой двунитевой ДНК. ДНК содержит терминальные инвертированные повторы длиной 100-140 нуклеотидных пар, позволяющие образовывать кольцевые молекулы. На концах обеих нитей ДНК находится ковалентно связанный с остатком ДНК терминальный белок (ДВ-белок), который необходим для инициации репликации ДНК. Установлено, что белок замыкает вирионную ДНК в кольцо.

Культивирование. Аденовирусы можно культивировать в основном на первичных и перевиваемых клеточных культурах различного происхождения. Аденовирусы человека размножаются только в первичных и перевиваемых клетках человека. Вирусы эпителиотропны, поэтому лучше растут в культурах эпителиального происхождения (Hela, KB, Her-2) и первичных клетках эмбриона человека. Аденовирусы, (за исключением серотипов (38–41), хорошо размножаются в клетках, вызывая два типа цитопатических изменений: округление клеток и их скопление, напоминающие гроздь винограда, которые вскоре отслаиваются от стекла, и мелкоклеточную дегенерацию с образованием мелких круглых клеток, диффузно располагающихся по всему слою культуры.

В зараженных клетках появляются внутриядерные включения. В начале образуются базофильные ДНК-содержащие включения.

Антигенные свойства. Каждый вирион имеет не менее 7 антигенных вариантов; поверхностные антигены структурных белков большей частью видо- и типоспецифичны. Антигены гексонов (А) содержат родо- и группоспецифичные детерминанты, общие для всех видов аденовирусов человека. По антигену В0 – гемагглютинин все аденовирусы человека подразделяются на три подгруппы. Антиген С (нити, фибры) является типоспецифическим. По этому антигену все аденовирусы человека делятся на 41

серовариант. Нуклеокапсидный антиген, идентичный для различных серотипов. Все аденовирусы обладают единственным комплементсвязывающим антигеном, что позволяет выявлять их посредством РСК с помощью группоспецифической сыворотки. Все аденовирусы человека, кроме серовариантов 12, 18, 31, обладают гемагглютинирующей активностью. По способности агглютинировать эритроциты аденовирусы разделяют на четыре подгруппы (I–IV).

Патогенез. Источник инфекции больной человек или вирусоноситель. Механизмы передачи – аспирационный, контактный, алиментарный. Основные пути передачи – воздушно-капельный, прямой и непрямой контакт (например, через воду плавательных бассейнов) и пищевой. Входными воротами при респираторной форме заболевания являются верхние дыхательные пути. Инкубационный период составляет 4–9 сут.

Аденовирусы размножаются в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В клетках эпителия появляются характерные внутриядерные базофильные включения и скопление специфических антигенов. Вирус может проникать в легкие, размножаться в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеол и вызывать пневмонии. Аденовирусы могут попадать в кишечник и размножаться в эпителии слизистой оболочки кишечника, вызывая гастроэнтериты, и выделяются с фекалиями больных. Аденовирусы поражают лимфоидную ткань, миндалины, аденоиды, региональные лимфатические узлы. Кроме того, вирус способен вызывать латентную или хроническую инфекцию с длительным персистированием в тканях миндалин и аденоидов. По типу поражения чувствительных клеток выделяют три типа инфекции:

1. Продуктивная инфекция сопровождается гибелью клетки после выхода дочерней популяции. Численность вируса варьирует от 1000 до 1 млн, но инфекционностью обладает 1–5 % частиц.
2. Персистирующая инфекция наблюдается при замедлении скорости репродукции вируса, что дает возможность клетке корригировать основные дефекты, вызываемые вирусом, а тканям восполнить потерю инфицированных клеток за счет нормального деления неинфицированных клеток. Персистирующие инфекции протекают хронически и бессимптомно.
3. Трансформирующая инфекция. При заражении новорожденных грызунов (хомяки, крысы, мыши) некоторыми аденовирусами человека у них можно наблюдать образование недифференцированных опухолей. Установлено, что аденовирусная трансформация – низкоэффективный процесс, зависящий от множественности заражения и физиологического состояния клеток.

Клинические проявления аденовирусных инфекций разнообразны: бронхиты, пневмонии, фарингоконъюнктивиты, гастроэнтериты, циститы, менингоэнцефалиты. Наиболее часто отмечаются ОРВИ, протекающие по типу гриппоподобных поражений. Фарингоконъюнктивиты наблюдаются у новорожденных детей раннего возраста. Тяжелые инфекции дыхательных путей характерны для призывников. Особенно тяжело протекают у лиц с иммунодефицитами и вызывают осложнения в виде энцефалитов.

Механизм саногенеза. Перенесенная аденовирусная инфекция сопровождается выработкой устойчивого типоспецифического иммунитета, который не защищает от заболевания, вызываемого другим серотипом вируса.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследований является отделяемое носоглотки, конъюнктивы глаза, и кровь, которые берут в течение первой недели.

Вирусоскопический метод – выявление аденовирусных включений или скоплений специфического антигена в клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей с помощью РИФ или НРИФ.

Вирусологический метод – выделение вируса в культуре эпителиальных клеток человека с дальнейшим типированием в реакции нейтрализации.

Серологический метод – для выявления нарастания титра антител используют парные сыворотки в РСК, РНГА, РН.

Биологический и аллергологический методы не применяются.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое, средства специфической лекарственной терапии отсутствуют. При кератитах и кератоконъюнктивитах эффективен интерферон. Для профилактики респираторных заболеваний разработаны эффективные живые вакцины, включающие ослабленные вирусы доминирующих серотипов.

РНК – содержащие вирусы

Вирусы гриппа

Influenzavirus

Вирусы гриппа вызывают острую респираторную инфекцию, характеризующуюся коротким инкубационным периодом и выраженным токсикозом. Возбудители гриппа относятся к семейству Orthomyxoviridae и различаются по серотипу нуклеопротеина (А, В, С), антигенным свойствам и эпидемиологической характеристике. Наибольшей вирулентностью обладают вирусы гриппа типа (вида) А. Эти вирусы отличаются нестабильностью генома и являются причиной эпидемий и пандемий. Вирусы гриппа типа В имеют относительно стабильный геном и вызывают только эпидемии. Вирус гриппа типа С обладает наибольшей стабильностью антигенных и биологических свойств, с ним связаны спорадические заболевания. Вирусы гриппа А поражают людей, животных и птиц. Вирусы гриппа В и С патогенны только для людей.

Структура вириона. Все типы вирусов гриппа имеют единый принцип строения. Нуклеокапсид представлен нитевидной или сферической частицей, размером 70–120 нм, внутри которой располагается сегментированная однонитчатая РНК с негативной полярностью. Снаружи нуклеокапсид покрыт липопротеиновой оболочкой с шипиками. Внутреннюю поверхность суперкапсида выстилает М-белок.

Геном вирусов гриппа типов А и В представлен 8 сегментами, а вируса гриппа С – 7 сегментами РНК. Геном кодирует структурные и неструктурные белки вирусов. Внутренние структурные белки формируют капсомеры (NP), выстилают внутреннюю поверхность суперкапсида (М-белок) и являются ферментами полимеразного комплекса (Р1, Р2, Р3). Поверхностные белки – гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N) образуют шипики, входящие в состав суперкапсида. Неструктурные белки – NS1, NS2 – ферменты репликации, обнаруживаются только в инфицированных клетках.

Антигенные свойства. Все внутренние белки вирусов (NP, М, Р1, Р2, Р3) – антигены и являются типоспецифичными. Антигенная изменчивость вирусов гриппа типов А и В связана с поверхностными белками Н и N. У вируса гриппа типа С поверхностный антиген представлен только гемагглютинином.

Вирусы гриппа типа А имеют 16 антигенных вариантов по гемагглютнину (Н1–Н16) и 9 по нейраминидазе (N1–N9). Для обозначения вирусов используют классификацию, согласно которой на первом месте указывается тип вируса (А, В, С), затем естественный хозяин, если не человек, географическое место выделения вируса, порядковый номер, и год выделения. Для вирусов А в скобках указывают подтип гемагглютнина и нейраминидазы. Например: А/Сингапур/1/57/(Н2N2). Вирусы гриппа А патогенные для человека имеют следующую антигенную характеристику: Н1N1, Н2N2, Н3N2. Гемагглютинин и нейраминидаза вирусов гриппа типа А претерпевают постоянные изменения, вследствие антигенного шифта и дрейфа. Шифт – полная смена антигенной специфичности – возникает в результате рекомбинации генов (при одновременном инфицировании чувствительных клеток разными штаммами вируса), обеспечивает появление новых субтипов вируса. Дрейф – частичная смена антигенной специфичности – следствие точечных мутаций в генах кодирующих Н и N, обуславливает формирование новых штаммов вируса.

Культивирование. Вирусы гриппа хорошо культивируются в организме животных (белых мышей, сирийских хомячков, морских свинок, хорьков и др.), курином эмбрионе, клеточных культурах. Вирус обладает выраженным цитопатическим эффектом.

Резистентность. При комнатной температуре вирус сохраняется до 1 сут, на гладких металлических и пластиковых поверхностях до 2 сут. Вирус устойчив к низким температурам, хорошо сохраняется при -70°C . Под действием УФ-излучения, детергентов, дезинфектантов и температуре выше 56°C быстро погибает.

Патогенез. Наиболее частой причиной эпидемий и пандемий является вирус гриппа А. Источник инфекции – больные гриппом, особенно со стертыми формами инфекции, редко вирусоносители. Механизм заражения – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный. Входные ворота – слизистая верхних дыхательных путей.

Сродство гемагглютинина к сиалированным гликопептидам и гликолипидам обеспечивает вирусу адсорбцию на поверхности клеток реснитчатого и бокаловидного эпителия. После проникновения в клетку и освобождения от внешней оболочки нуклеокапсид в составе с М-белком транспортируется в ядро, где начинается процесс транскрипции и репликации вирусного генома. При участии внутренних белков Р1 и Р2 копируются геномные фрагменты с образованием полных и неполных по длине РНК-транскриптов. Полные транскрипты остаются в ядре и используются в качестве матрицы для репликации вирусной РНК. Неполные РНК-транскрипты подвергаются преобразованию. С помощью вирусной эндонуклеазы от клеточной мРНК отщепляется 3'-конец и присоединяется к 5'-концу неполного транскрипта. Измененные мРНК переносятся в цитоплазму к рибосомам, где реализуется информация о вирусных белках. Синтезированные NP белки возвращаются в ядро, где в комплексе с реплицированными РНК формируют нуклеокапсид. К этому времени в состав цитоплазматической мембраны клетки-хозяина включаются гемагглютинин и нейраминидаза, а с внутренней стороны к ним присоединяется М-белок. В дальнейшем нуклеокапсид, связываясь с М-белком при почковании, приобретает суперкапсид с поверхностными антигенами. Отщепление вирионов происходит при участии нейраминидазы.

Высокоэффективный и короткий репликативный цикл обуславливают незначительную длительность инкубационного периода (1–3 дня).

Альтерация клеток слизистой оболочки респираторного тракта обеспечивает развитие воспалительной реакции. Стимулирование toll-подобных рецепторов макрофагов и лимфоцитов приводит к выбросу в кровяное русло значительного количества интерлейкинов, совокупное действие которых проявляется повышением проницаемости стенок сосудов, развитием периваскулярного отека, тромбообразованием, нарушением гемостаза и выраженной интоксикацией организма. Повреждение мерцательного эпителия способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции – главной причины летальных исходов. Гемагглютинин, встроенный в мембрану инфицированных клеток играет роль рецептора для бактерий, особенно стафилококков. Выраженный воспалительный процесс нарушает функцию внешнего дыхания, способствует развитию гипоксии, приводит к патологическим и компенсаторным изменениям на уровне всего организма.

Механизмы саногенеза. Специфические антитела к гемагглютинину и нейраминидазе предотвращают адсорбцию вируса на чувствительных клетках, и ограничивают распространение инфекции по респираторному тракту. IgA обеспечивают местную защиту, а цитотоксические Т-лимфоциты – элиминацию инфицированных клеток. В ходе гриппозной инфекции формируется длительный напряженный штаммоспецифичный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются смывы и мазки из зева, смывы и слизь из носа, кровь, секционный материал (кусочки легкого, соскобы со слизистой бронхов и трахеи).

Вирусоскопический метод. Реакция иммунофлюоресценции позволяет обнаружить в мазках и слизи из носа обнаружить вирус. Этот метод экспресс-диагностики эффективен только в первые дни болезни.

Вирусологический метод применяют с целью выделения и идентификации вируса гриппа. Выделение вируса проводят на куриных эмбрионах (вируссодержащий материал вводят в аллантоисную или амниотическую полость) или в культуре ткани. После инфицирования и накопления вируса проводят его идентификацию с помощью РТГА и РИФ. Большая трудоемкость и невысокая чувствительность, по сравнению с серологическими методами ограничивает широкое использование этих методов. Для определения вирусных антигенов в отделяемом носоглотки используют ИФА, а с помощью ПЦР удается выделить РНК вируса.

Серологический метод. Для ранней диагностики гриппа выявляют IgM в сыворотке крови в первые дни заболевания. Применение метода парных сывороток позволяет выявить нарастание титра специфических антител в РСК, РТГА, ИФА.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика заключается в проведении мероприятий направленных на обнаружение и изоляцию источников заражения.

Специфическая профилактика гриппа заключается в вакцинации. На территории Российской Федерации разрешены к применению цельновирионные вакцины (вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая, вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная), сплит-вакцины и субъединичные. Все вакцины содержат три штамма вируса: H1N1, H3N2 и В. Субъединичные вакцины (Гриппол, Гриппол плюс, Инфлювак, Агриппал S1) содержат только поверхностные антигены. В состав сплит-вакцин (Бегривак, Флюарикс, Ваксигрипп) включены поверхностные (Н и N) и внутренние (М-белок и нуклеокапсид) антигены.

С целью экстренной профилактики и лечения используют иммуноглобулин противогриппозный из сыворотки крови доноров иммунизированных гриппозной вакциной.

Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae)

В это семейство включены крупные (150–300 нм), суперкапсидные “одетые” вирусы со спиральным типом симметрии. Форма вириона сферическая, геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК, связанной с главным нуклеокапсидным белком NP. Оболочка содержит два гликопротеида – HN (обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью) и F (от англ. fusion – слияние), ответственен за слияние клеток с образованием симпласта и слияние мембран вируса и клеток, обладает гемолитической и цитотоксической активностью, а также белок М, формирующий внутренний слой вирусной оболочки.

Особенностью размножения парамиксовирусов в отличие от вирусов гриппа является отсутствие необходимости в “затравочной” мРНК и соответственно – в проникновении в ядро клетки. Репликация полностью реализуется в цитоплазме клеток хозяина. Парамиксовирусы чаще вызывают инфекции у детей. Парамиксовирусы человека включают вирусы парагриппа, кори, паротита, респираторно – синцитиальный вирус.

Вирусы парагриппа человека

Вирусы парагриппа человека впервые выделены в 1956–1958 гг. в США из носоглотки у детей, больных гриппоподобными заболеваниями, в связи с чем и получили такое название. До недавних пор вирусы парагриппа вместе с вирусом паротита относили к роду Paramyxovirus. По новой классификации вирусы парагриппа типов 2, 4 с вирусом паротита выделены в род Rubulavirus. Вирусы парагриппа типов 1, 3 закреплены за родом Paramyxovirus.

Структура вириона. Вирионы имеют сферическую форму, диаметр 150-200 нм. Геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК, состоит из 6 генов. С вирионной РНК связан белок NP и полимеразные белки P и L, образующие нуклеокапсид со спиральным типом симметрии. В составе полимеразного комплекса P и L имеется транскриптаза. Нуклеокапсид окружен оболочкой из матричного белка M, играющего важную роль в морфогенезе вириона. Вирион покрыт суперкапсидом, состоящим из липидного бислоя и гликозилированных белков HN и F, которые выступают в виде шипов. Белок HN, обладающий гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью, ответствен за связывание вируса клеточными рецепторами. Белок F опосредует три вида активности: гемолиз эритроцитов; слияние вирусной мембраны с мембраной клетки и с ее лизосомами; слияние мембран зараженной и незараженной клеток, которое обеспечивает возможность вирусу распространяться от клетки к клетке при помощи образующегося симпласта, минуя окологлеточную среду. Таким образом, вирусы парагриппа обладают гемагглютинирующей, нейраминидазной, гемолитической и симпластообразующей активностями, однако у разных типов вирусов они проявляются в разной степени. Вирусы парагриппа 1 и 2 типов агглютинируют эритроциты кур, тип 3 только эритроциты морских свинок.

Культивирование. Вирусы парагриппа плохо размножаются в куриных эмбрионах. Для их выделения применяют культуры клеток, в основном первично-трипсинизированных (почки эмбриона человека, обезьян или морской свинки), при размножении в которых они легко могут быть обнаружены с помощью реакции гемадсорбции.

Патогенность для животных. Вирусы парагриппа, выделенные от человека, апатогенны для животных.

Антигенная структура. Парамиксовирусы не имеют общего антигена, единого для всего семейства, по поверхностным антигенам они разделены на четыре сероварианта, но их внутренние белки имеют общие детерминанты. На основе различий антигенной структуры HN, F и NP- белков вирусов парагриппа человека выделяют четыре основных серотипа. Типы 1, 2 и 3 антигенно родственны и перекрестно реагируют с антителами к вирусу паротита. Серотип 4 не имеет выраженного антигенного родства с остальными вирусами и имеет два подтипа (4А и 4В).

Патогенез. Источником инфекции является больной человек. Механизмы передачи – аспирационный и контактный, пути передачи возбудителя – воздушно-капельный и непрямой контакт: через полотенца, носовые платки, игрушки, и другие предметы, инфицированные респираторными секретами. Вирусы парагриппа – очень распространенные возбудители ОРВИ.

Входными воротами служат слизистые носоглотки, верхних дыхательных путей.

У взрослых парагрипп протекает легче, чем грипп. Репликация вирусов ограничена респираторным эпителием, длительная вирусемия не типична. При этом они чаще поражают клетки гортани, поэтому заболевание протекает с явлениями ларингита (сухой болезненный кашель, охрипший голос). У детей заболевание протекает тяжелее, так как кроме катарального синдрома у них чаще развивается интоксикация. Наиболее тяжело протекает парагрипп, вызываемый вирусом типа 3, особенно у детей первого года жизни. Этот вирус является виновником 60–70% заболеваний нижних отделов дыхательных путей (бронхиолита, бронхита, пневмонии) у детей первых полутора лет жизни. Для заболеваний, вызываемых вирусами парагриппа 1-го и 2-го типов, у младших детей характерен опасный симптом ложного крупа (ларинготрахеит с признаками асфиксии), чему способствует небольшой просвет воздухоносных путей, легко закупориваемый даже при небольшом воспалительном отеке. Вирус выделяется из организма с респираторными секретами. Вирусы парагриппа вызывают в основном локальные вспышки, однако они наблюдаются повсеместно, особенно в странах с умеренным климатом.

Наиболее поражаемые органы: носоглотка, голосовые связки, трахеи, бронхи, легкие.

Механизмы саногенеза. Иммуитет типоспецифический. Возможно суперинфицирование или повторное заболевание. Основная роль в саногенезе принадлежит секреторным антителам IgA респираторного тракта.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования (носоглоточная слизь) берут у больных в первые 6 дней заболевания сухими стерильными тампонами с задней стенки глотки и носовых ходов. Можно использовать носоглоточные смывы. У трупа берут кусочки легкого, трахеи и бронхов.

Вирусоскопический метод не применяют.

Экспресс-диагностика заключается в обнаружении вирусных антигенов с помощью метода иммунофлуоресценции в эпителиальных клетках слизистой оболочки носовых ходов и носоглотки.

Вирусологический метод – выделение вируса в культурах клеток с последующей идентификацией его с помощью реакций торможения гемадсорбции или торможения гемагглютинации.

Серологический метод – определение противовирусных антител в парных сыворотках больного с помощью парагриппозных диагностикумов серологических типов 1–4 в реакциях торможения гемадсорбции (гемагглютинации), реакции нейтрализации в культуре клеток.

Профилактика и лечение. Изоляция больного проводится на срок 7–10 дней. Симптоматическая терапия при парагриппе такая же, как и при других вирусных ОРВИ. Дезинфекция не требуется, проводится влажная уборка и проветривание помещений.

Методы специфической профилактики не разработаны.

Вирус эпидемического паротита Rubulavirus

Эпидемический паротит – острое вирусное заболевание, для которого характерным является поражение одной или обеих околоушных слюнных желез. Возбудитель был выделен в 1934 г. К. Джонсоном и Р. Гудпасчуром из слюны больного свинкой путем заражения обезьян в проток слюнной железы. В настоящее время вирус эпидемического паротита относится к роду Rubulavirus.

Структура вириона. Морфологически вирус сходен с другими парамиксовирусами, обладает гемагглютинирующей, гемолитической, нейраминидазной и симпластообразующей активностью. Геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК. В составе вириона суперкапсидные белки HN и F выполняют такие же функции, как и у других парамиксовирусов. За счет присутствия HN вирус агглютинирует эритроциты морской свинки, человека, кур и барана.

Культивирование. Вирус хорошо размножается в амниотической полости 7-8-дневных куриных эмбрионов и в культурах клеток, лучше первично-трипсинизированных (ПЭЧ, ФЭК), с образованием симпластов через 48-72 часа и цитоплазматических включений.

Антигенная структура вируса стабильна, серотип один. Вирус имеет нуклеокапсидный – S (NP–белок) антиген, поверхностный – V-антиген, который представлен F и HN.

Патогенность для животных. Лабораторные животные к вирусу паротита малочувствительны. Лишь у обезьян путем введения им вируса в проток слюнной железы удается воспроизвести сходное с паротитом человека заболевание.

Патогенез. Заболевание встречается повсеместно.

Источником инфекции является только больной человек (в том числе с бессимптомной формой болезни). Он заразен в течение всего инкубационного периода и первой недели болезни. Болеют дети 5-15 лет (мальчики болеет в 1,5 раза чаще девочек),

однако могут болеть и взрослые. Заражение на последних сроках беременности приводит к инфекции у новорожденного. Указаний на тератогенное действие вируса нет. Заболеваемость повышается в конце зимы. Инкубационный период составляет в среднем 14-21 день.

Механизмы заражения – аспирационный, путь передачи возбудителя – воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой через игрушки, посуду и другие предметы, загрязненные слюной больного. Входные ворота инфекции – слизистые носоглотки и верхних дыхательных путей. Первичное размножение вируса происходит в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей и в шейных лимфоузлах. Поступая в кровь (первичная вирусемия), вирус проникает в слюнные железы (околоушные, подъязычную, подчелюстную), где активно размножается и накопившись в большом количестве поступает в кровь (вторичная вирусемия), а затем в различные железистые и другие органы (яички, яичники, поджелудочную и щитовидную железы, мозг), где размножается и может вызвать орхит, менингит, менингоэнцефалит, реже – тиреоидит, полиартрит, нефрит, панкреатит. Опасны тяжелые формы орхита, которые могут обусловить последующее бесплодие. Наиболее типичным проявлением болезни является воспаление и увеличение околоушных и других слюнных желез, сопровождающееся умеренным повышением температуры. Как правило, в неосложненных случаях заболевание заканчивается полным выздоровлением. В 30% случаев паротит протекает бессимптомно. Вирус выделяется со слюной и респираторными секретами, с мочой.

Наиболее поражаемые органы: слюнные железы, половые железы, поджелудочная железа, щитовидная железа, ЦНС, суставы.

Механизмы саногенеза. Постинфекционный иммунитет клеточный с формированием ГЗТ и гуморальный, прочный, длительный, повторных заболеваний почти не бывает.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит слюна, моча, спинномозговая жидкость, пунктат желез.

Вирусологический метод. Заражают 7–8-дневные куриные эмбрионы или культуры клеток почек эмбриона человека, HeLa, HEp-2, Vero и др. Наличие вируса определяют с помощью РГА, ЦПД. Вирус идентифицируют в реакциях торможения гемагглютинации (гемадсорбции), иммунофлуоресценции, нейтрализации и связывания комплемента.

Серологическая диагностика осуществляется на основании нарастания титра антител в парных сыворотках больных с помощью РТГА, ИФА с определением IgM, IgG.

Профилактика и лечение. Больных изолируют в течение 9 суток после появления припухлости околоушных желез. При тяжелых формах проводят лечение интерфероном. Вирус малоустойчив во внешней среде, дезинфекция не требуется, проводится влажная уборка и проветривание помещений.

По мнению Международной службы по ликвидации заболеваний, эпидемический паротит относится к группе потенциально ликвидируемых болезней. Основным средством для ее ликвидации является создание коллективного иммунитета с помощью живой вакцины, приготовленной из аттенуированного штамма (пассажи на куриных эмбрионах приводят к снижению патогенности вируса для человека). Аттенуированный штамм (Ленинград-3) накапливают в первичной культуре клеток фибробластов японских перепелов. Живая паротитная культуральная вакцина вводится подкожно однократно детям на первом году жизни и подросткам, взрослым, не болевшим паротитом. Ревакцинация в 6 лет. Поствакцинальный иммунитет такой же стойкий, как и постинфекционный. К категории потенциально ликвидируемых болезней относятся также краснуха и корь. Поэтому для их ликвидации рекомендуется применение трехвалентной вакцины против кори, краснухи и паротита – MMR-II (morbilli – mumps – rubella).

Респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус)

Возбудитель относится к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae* и является одним из наиболее частых возбудителей острых респираторных заболеваний у детей первых лет жизни. Впервые был выделен в 1956 г. от шимпанзе, больной ОРЗ. В 1957 г. Р. Ченк с соавторами выделили сходные штаммы от детей, больных ОРВИ.

Структура вириона. Вирион сферической формы, диаметр его варьирует от 120 до 200 нм. Геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК; она несет 10 генов, кодирующих 10 вирусспецифических белков, из которых 7 входят в состав вириона, а остальные являются неструктурными. RS-вирус отличается от других парамиксовирусов тем, что у него не обнаружены гемагглютинин и нейраминидаза, и он не обладает гемолитической активностью. Белки G и F – гликопротеиды, которые входят в состав суперкапсида и образуют поверхностные шипы. Белок G (от англ. glycoprotein) обеспечивает фиксацию вируса на рецепторах чувствительных клеток, а белок F обеспечивает слияние двух типов: а) слияние мембраны вируса с мембраной клетки и с ее лизосомами; б) слияние инфицированной клетки с прилегающими неинфицированными клетками, вследствие чего и образуется синцитий – симпласт из клеток, связанных между собой цитоплазматическими отростками («сетчатая ткань»). Этот феномен и послужил основанием назвать вирус «респираторно-синцитиальным». Белки NP, P и L (полимеразный комплекс, содержащий транскриптазу) входят в состав нуклеокапсида. Белок M связан с внутренней поверхностью суперкапсида вириона. Функции остальных белков (NS 1, NS 2, SH) пока неизвестны.

Культивирование. Вирус хорошо размножается в культурах многих перевиваемых клеток (HeLa, HEp-2, диплоидные клетки амниона человека, Детройт-6 и др.) с проявлением характерного симпластообразующего действия, а также с образованием бляшек; не культивируется на куриных эмбрионах. RS-вирус очень лабилен и легко разрушается при замораживании и оттаивании, при обработке различными дезинфицирующими веществами.

Патогенность для животных. Лабораторные животные к вирусу не чувствительны.

Антигенная структура. По антигенным свойствам различают два серотипа вируса (А и В).

Патогенез. Источником инфекции является больной человек.

Механизм передачи – аспирационный, путь передачи – воздушно-капельный. Инкубационный период 3–5 дней. Вирус размножается в эпителиальных клетках дыхательных путей, процесс быстро распространяется и на их нижние отделы. Особенно тяжело заболевание протекает у детей первых шести месяцев жизни при развитии бронхита, бронхиолита, пневмонии. Вирус выделяется из организма с респираторными секретами.

Наиболее поражаемые органы – респираторного тракта: трахея, бронхи, легкие.

Механизмы саногенеза. У 75% детей трехлетнего возраста обнаруживаются антитела к вирусу. Постинфекционный иммунитет стойкий и длительный, он обусловлен появлением вируснейтрализующих антител и секреторных антител класса IgA в первую очередь на слизистой носа.

Микробиологическая диагностика.

Вирусологический метод. Для выделения вируса исследуемым материалом (носоглоточный смыв) заражают культуры клеток, о его размножении судят по характерному цитопатическому эффекту; вирус идентифицируют с помощью иммунофлуоресцентного метода, реакции нейтрализации в культуре клеток.

Экспресс - диагностика основана на быстром обнаружении вирусных антигенов в отделяемом носоглотки (у погибших исследуют ткани легких, трахеи, бронхов) с помощью иммунофлуоресцентного метода.

Серологический метод. Серологический диагноз РС-инфекции ставится на основании постановки РСК и РН. Результативность серологической диагностики возрастает с увеличением интервала между первой и второй пробой крови у больных.

Профилактика и лечение при RS-инфекции такое же, как и при других вирусных ОРВИ. Специфическая профилактика не разработана.

Вирус кори Morbillivirus

Вирус кори – представитель рода Morbillivirus семейства парамиксовирусов. Корь (лат. morbilli) – острое вирусное заболевание преимущественно детского возраста, характеризующееся общей интоксикацией, повышением температуры, катаральными слизистых оболочек дыхательных путей и макуло-папулезной сыпью.

Возбудитель кори был выделен в 1954 г. Дж. Эндерсом и Т.Пиблесом.

Структура вириона. Вирус кори сходен с другими парамиксовирусами: диаметр вириона 150-250 нм, геном вируса представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК, которая кодирует 6 структурных белков: белки нуклеокапсида NP, P и L (белки полимеразного комплекса, содержащего транскриптазу), М-белок (матриксный) и два гликозилированных белка, входящих в состав суперкапсида – Н (гемагглютинин) и F (белок слияния, гемолизин). Подобно другим парамиксовирусам, вирус кори обладает гемагглютинирующей, гемолитической и симпластообразующей активностью, но у него отсутствует нейраминидаза. Спектр гемагглютинирующей активности ограничен эритроцитами обезьян. Вирус кори имеет цитотропность к эпителиальным клеткам, клеткам эндотелия сосудов, лимфоцитам, мононуклеарным фагоцитам, клеткам ЦНС.

Культивирование. В куриных эмбрионах вирус кори размножается плохо. Для его накопления и выделения используют первично-трипсинизированные культуры клеток почек обезьян или эмбрионов человека, в которых вирус при размножении вызывает характерный цитопатический эффект (образование гигантских многоядерных клеток – симпластов и синцитиев – и зернистых, эозинофильных включений в цитоплазме и ядре). Однако вирус кори может быть адаптирован и к клеточным культурам из почки собак, телят или к клеткам амниона человека, а также к различным перевиваемым линиям. Вирус может оказывать мутагенное действие на хромосомы клеток.

Патогенность для животных. Животные к вирусу кори маловосприимчивы. Только у обезьян вирус вызывает заболевание с характерными клиническими симптомами, причем в естественных условиях обезьяны могут заражаться от людей.

Антигенная структура. Гемагглютинин (Н), белок слияния (F), нуклеопротеид (NP) и матриксный белок (М) различаются по антигенной специфичности и степени иммуногенности. Наибольшей иммуногенностью обладает F антиген. Вирус кори имеет также общие антигенные детерминанты с другими морбилливирусами (вирусом чумы собак и вирусом чумы крупного рогатого скота).

Долгое время считалось, что популяции вируса кори однородны. В последние годы выявлены отклонения в генетической структуре «диких» штаммов вируса кори. Генетическая неоднородность вирусов проявляется в их различной чувствительности к физическим и химическим факторам, гемагглютинирующей активности, вирулентности и др., но приемы внутривидового типирования отсутствуют.

Патогенез. Источником инфекции является только больной человек. Он становится заразным с последнего дня инкубационного периода и до 4–5-го дня после появления сыпи. Вирус контагиозен, высоковирулентен, бессимптомного течения инфекции нет. Инкубационный период – 10 дней.

Механизм заражения – аспирационный. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Вирус выделяется при кашле, чихании, разговоре, распространяясь с потоком воздуха из одного помещения в другое и на другие этажи здания. Через предметы и третье лицо передача возбудителя практически отсутствует из-за малой устойчивости вируса во внешней среде. Входными воротами инфекции являются эпителиальные клетки слизистой оболочки носоглотки, трахеи и бронхов, конъюнктивы глаз. Вирус обладает выраженной эпителиотропностью и вызывает катаральное воспаление ротоглотки,

носоглотки, гортани, трахеи, бронхов, бронхиол, попадает в регионарные лимфоузлы и клетки пищеварительного тракта (слизистая оболочка полости рта, тонкая и толстая кишка), где происходит его интенсивное размножение, затем поступает в кровь. В результате первичной вирусемии вирус попадает во все отделы лимфоидной и ретикулоэндотелиальной ткани. После чего наступает вторичная вирусемия, сопровождающаяся поражением всех органов. Вирус вызывает поражение клеток эндотелия мелких сосудов, проникает в глубину тканей. Многоядерные клетки с вирусными включениями (клетки Уортина-Финкельдея) обнаруживаются в миндалинах, лимфоузлах, тимусе, селезенке, легких, печени, почках, кишечнике. В отдельных случаях в патологический процесс вовлекается ЦНС, с развитием инфильтратов, очагового менингита, васкулита, энцефаломиелита. Наиболее характерным симптомом кори является образование на слизистой оболочке щек, губ, десен пятен Бельского-Филатова-Коплика, очагов некроза в виде мелких (1 - 3 мм) беловатых точек, окруженных венчиком гиперемии, напоминающих манную крупу. Картина болезни настолько характерна, что диагноз легко ставится клинически. В продромальном периоде – явления ОРВИ (ринит, фарингит, конъюнктивит). Сыпь пятнисто-папулезного характера появляется обычно на четвертый день после повышения температуры, сначала на голове (лоб, за ушами), а затем распространяется по всему телу. Температура тела нормализуется к 7–8-му дню.

Наиболее частое осложнение – пневмония, а в раннем периоде заболевания – отек гортани, круп. Очень редко корь протекает в необычной, тяжелой форме – в виде острого коревого энцефалита, чаще у детей старше 8–10-летнего возраста. У детей, получавших с профилактической целью противокоревой иммуноглобулин, болезнь протекает в легкой форме (митигированная корь). Вирус выделяется из организма с респираторными секретами, присутствует в моче.

Наиболее поражаемые органы при заболевании корью: легкие, бронхи, органы слуха, печень, почки, кишечник, ЦНС. Вирус кори поражает органы и клетки иммунной системы, вызывая глубокий вторичный иммунодефицит.

Механизмы саногенеза. Постинфекционный иммунитет прочный, пожизненный, обусловлен вируснейтрализующими антителами, Т-цитотоксическими лимфоцитами и клетками иммунной памяти. Главная роль в выздоровлении принадлежит эффекторам клеточного иммунитета (CD8 и CD4) – ЦТЛ. Недостаточность клеточного иммунитета – фактор риска тяжелого течения кори.

Микробиологическая диагностика проводится в случае необходимости.

Методом экспресс-диагностики выявляют специфический вирусный антиген в пораженных клетках (соскобы с элементов сыпи) с помощью реакции иммунофлуоресценции. При этом используют меченый флюорохромом коревой Ig G.

Вирусологический метод. Для выделения вируса заражают исследуемым материалом (смыв из носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь в период до появления сыпи) культуры клеток. О размножении вируса судят по характерному цитопатическому эффекту и положительной реакции гемагглютинации, которую ставят с взвесью эритроцитов зеленый мартышки. Идентифицируют вирус с помощью РИФ, РТГА и РН, ПЦР в культурах клеток.

Серологический метод является основным. С парными сыворотками больного ставят ИФА с определением Ig M и Ig G, РНГА, реже РТГА и РН в культуре клеток. При постановке РНГА используют эритроцитарный сухой коревой антиген.

Профилактика и лечение. Изоляция больного продолжается весь заразный период кори, лечение симптоматическое. Дезинфекция не проводится, достаточно влажной уборки и проветривания помещений. Осуществляют тщательный контроль за локальными вспышками кори с немедленным разобщением восприимчивых лиц. Ранее в очагах кори широко применялась серофилактика. С этой целью восприимчивым детям, контактировавшим с больным, вводили нормальный иммуноглобулин. Однако он оказывался эффективным только в том случае, если его вводили не позднее 7-го дня

инкубационного периода. В настоящее время в основу борьбы с корью, которая также относится к группе потенциально ликвидлируемых заболеваний, положена массовая вакцинация детей. С этой целью применяют живые культуральные вакцины из аттенуированных штаммов. В России вакцину получают из аттенуированного штамма Ленинград-16, выращенного в первичной культуре клеток фибробластов японских перепелов. Вакцинацию проводят однократно, подкожно на первом году жизни, ревакцинация – в 6 лет. Основным условием поддержания эффективности вакцины является строгое соблюдение температурного режима ее транспортировки и хранения. Разрешено применять зарубежные вакцины против кори "Рувакс", "Attenuvax", MMR-II.

Вирус краснухи Rubivirus

Вирус краснухи не является арбовирусом, хотя и относится к тогавирусам (семейство *Togaviridae*, род *Rubivirus*). Он был выделен в 1962 году одновременно двумя группами американских исследователей: Т. Веллер, Ф. Нева и П. Паркман, Е. Бушер, М. Артемстейн.

Структура вириона. Вирионы представляют собой сферические частицы диаметром 60–70 нм, однонитевая нефрагментированная позитивная РНК вируса окружена икосаэдрическим капсидом, состоящим из структурного С-белка. Поверх капсида расположена липопротеидная оболочка диаметром около 60 нм. В нее встроены гликопротеидные комплексы, в составе которых имеются два структурных белка (Е1 и Е2). В отличие от других тогавирусов вирус краснухи содержит нейраминидазу. За счет присутствия Е1 вирус краснухи агглютинирует эритроциты голубей, гусей, однодневных цыплят и обладает гемолитическими свойствами. Е2 обеспечивает адсорбцию вируса на чувствительных клетках. Во внешней среде вирус неустойчив, быстро погибает при высушивании, действии физических и химических факторов.

Культивирование. Вирус способен размножаться на многих клеточных культурах, но цитопатическое действие оказывает лишь в немногих, в частности, в культуре клеток почек сирийских хомячков (ВНК-21) и культуре клеток почек зеленых мартышек (*Vero*). В этих культурах наблюдается образование симпластов и эозинофильных включений в цитоплазме клеток. Со временем клетки слущиваются со стекла. Максимальные титры вируса определяются при 33°C через 35–40 час.

Обнаружена патогенность вируса также для куриных и утиных эмбрионов.

Патогенность для животных. Вирус патогенен обезьян макак резус при внутримышечном введении и для молодых хорьков при подкожном введении. Хорьки передают вирус трансплацентарно, что характерно и для человека. У других лабораторных животных (мышь-сосунки, кролики, крысы, хомячки) развивается только бессимптомная инфекция.

Антигенная структура. У вирусов имеется нуклеокапсидный – S (С-белок) антиген, который определяется в РСК, и поверхностный – V (Е1, Е2) антиген, выявляемый в РТГА, РН. Вирус краснухи антигенно стабилен и представлен одним серотипом.

Патогенез. Источником инфекции является только человек с клинически выраженной, атипичной или стертой формой болезни, а также дети с врожденной краснухой, в организме которых вирус может сохраняться в течение многих месяцев (до 1,5 лет и более). До введения в практику активной иммунизации краснуха встречалась в виде эпидемических вспышек с интервалом 6–9 лет. Так, в США в 1964 г. было зарегистрировано более 1,8 млн. больных краснухой, причем родилось свыше 30 000 детей с врожденными аномалиями развития. В межэпидемическое время наблюдаются спорадические случаи. Максимальное число заболеваний регистрируется в апреле-июне. Во время эпидемической вспышки заболевают не только дети, но и взрослые, особенно в организованных коллективах (военнослужащие и др.).

Механизмы заражения – аспирационный, вертикальный. Заражение происходит воздушно-капельным путем, у беременных – трансплацентарно. Вирус краснухи выделяется во внешнюю среду за неделю до появления сыпи и в течение 2–3 недель после начала высыпаний. Контагиозность краснухи меньше, чем кори. Инкубационный период длится от 11 до 24 дней. Особую опасность краснуха представляет для беременных вследствие внутриутробной инфекции плода и тератогенного действия вируса.

Входные ворота инфекции: слизистые оболочки носоглотки и верхних дыхательных путей (приобретенная краснуха) и плацента (врожденная краснуха).

Приобретенная (постнатальная) краснуха. Вирус краснухи проникает в организм через слизистые оболочки дыхательных путей, затем внедряется в регионарные лимфоузлы из которых вирус поступает в кровь (вирусемия). Гематогенно вирус распространяется по всему организму и фиксируется в лимфоцитах, макрофагах, а также в эпителии кожи. В коже развивается воспаление с появлением мелкой пятнисто – папулезной сыпи. С появлением сыпи вирус в крови и в носоглотке не обнаруживается, но в некоторых случаях выделение его продолжается 1–2 недели после высыпания. Общее состояние больных краснухой страдает мало, поэтому часто первым симптомом, обращающим на себя внимание, является экзантема. Больные отмечают небольшую слабость, недомогание, умеренную головную боль, иногда боли в мышцах и суставах. Температура тела чаще остается субфебрильной, хотя иногда достигает 38–39°C и держится 1–3 дня, отмечаются слабо выраженные симптомы катара верхних дыхательных путей, небольшая гиперемия зева, инъекция сосудов конъюнктивы. С первых дней болезни появляется генерализованная лимфаденопатия. Особенно выражено увеличение и болезненность заднешейных и затылочных лимфатических узлов. Иногда все эти симптомы выражены слабо, и болезнь обращает на себя внимание лишь при появлении мелкопятнистой сыпи.

При приобретенной краснухе наиболее частым осложнением являются артриты. У взрослых больных они наблюдаются чаще, чем у детей (30% у мужчин, 5-6% у женщин). Припухлость и болезненность суставов появляются через 1–2 дня после исчезновения сыпи и держатся 5–10 дней. Более редкое осложнение – тромбоцитопеническая пурпура. Она характеризуется петехиальной или более крупной геморрагической сыпью на коже, кровотечением из десен, гематурией. Наиболее тяжелое осложнение – краснушный энцефалит, один случай которого наблюдается на 5000–7000 заболеваний краснухой. Признаки энцефалита появляются вскоре после исчезновения сыпи или на фоне экзантемы. Летальность при энцефалитах достигает 50%.

Врожденная (антенатальная) краснуха. Вирус краснухи обладает тропизмом к эмбриональной ткани, он проникает через плацентарный барьер, действует на эндотелий кровеносных сосудов плаценты, нарушая кровоснабжение плода. Кроме того, вирус подавляет митоз клеток плода и вызывает в них хромосомные нарушения, что на ранних стадиях развития ведет к множественным врожденным порокам развития. Частота поражений плода зависит от сроков беременности. Заболевание краснухой на 3–4-й неделе беременности обуславливает врожденные уродства в 60% случаев, на 9–12-й неделе – в 15% и на 13–16-й неделе – в 7% случаев. При врожденной краснухе, несмотря на наличие в сыворотке крови антител к вирусу краснухи, возбудитель длительное время (до 31 мес) сохраняется в организме ребенка. Ребенок в течение всего этого времени может быть источником инфекции для других детей. Течение болезни при внутриутробном заражении отличается от приобретенной краснухи. К синдрому врожденной краснухи (синдрому Н. Грегга) принято относить пороки развития сердца – незаращение артериального протока, дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз легочного ствола; поражение глаз – помутнение роговицы, катаракты, хориоретинит, микрофтальмия; глухота, характерна также микроцефалия, умственная отсталость. В последующие годы проявлениями этого синдрома дополнительно стали считать тромбоцитопеническую пурпуру, увеличение печени и селезенки, задержку

внутриутробного развития, интерстициальную пневмонию, миокардит или некроз миокарда и поражение костей в области метафиза. Перечень этих проявлений стали именовать расширенным синдромом врожденной краснухи (СВК). У некоторых детей выявлялись признаки гуморального и клеточного иммунодефицита, в дальнейшем у лиц с врожденной краснухой развивался сахарный диабет или прогрессирующий подострый панэнцефалит. Следует отметить, что врожденная краснуха может развиваться и после бессимптомной (инаппарантной) краснухи у матери.

Наиболее поражаемые органы при врожденной краснухе: сердечно-сосудистая система, органы зрения, слуха, суставы, печень, ЦНС, плацента, и др.; при приобретенной краснухе очень редко – ЦНС, суставы.

Выделение возбудителя во внешнюю среду происходит с секретом слизистой оболочки верхних дыхательных путей, с мочой и испражнениями больных, при этом пищевой и бытовой пути передачи эпидемиологического значения не имеют.

Механизмы саногенеза. После перенесенной краснухи развивается специфический гуморальный и клеточный иммунитет. Антитела в сыворотке появляются через 1-2 дня после появления сыпи. В дальнейшем титр их нарастает. После перенесенного заболевания антитела сохраняются в течение всей жизни. Иммунитет прочный, длительный до 10–20 лет.

Микробиологическая диагностика.

Вирусологический метод состоит в выделении вируса из носоглоточных смывов, крови в первые дни заболевания, мочи. Выделение вируса осуществляют путем заражения чувствительных культур клеток. О присутствии вируса в культуре клеток судят по реакции гемадсорбции. Идентификацию вируса проводят в реакциях РН и РТГА. Вирусологический метод используют редко, в основном для диагностики врожденной краснухи.

Серологический метод. Для этой цели используют различные реакции: РТГА, РН, ИФА, РИФ. Серологические реакции ставят с парными сыворотками с интервалом 10–14 дней. Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более. В реакции ИФА можно определить IgM, что особенно важно для диагностики врожденной краснухи.

Профилактика и лечение. Для специфической профилактики краснухи разработана и успешно апробирована живая вакцина Рудивакс из аттенуированного штамма краснухи Wistar RA, культивированного на диплоидных клетках человека. Основной целью иммунизации является предупреждение врожденной краснухи, в связи с этим основным контингентом являются девушки в возрасте 14–15 лет (в некоторых странах 10–14 и даже 9–11 лет). Прививка сопровождается умеренно выраженными вакцинальными реакциями и у 95% иммунизированных приводит к выработке противокраснушных антител. Прививка взрослых женщин не практикуется, так как нельзя вакцинировать беременных женщин, кроме того, беременность нежелательна в течение 3 мес. после прививки. Нельзя исключить риск вакцинального поражения плода, хотя достоверных случаев поствакцинальной врожденной краснухи не описано. В России с 2002 г. прививка против краснухи предусмотрена Национальным календарем прививок. Современная стратегия иммунизации состоит в вакцинации всех детей комбинированной вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR II, Приорикс) в возрасте 12–15 мес. с последующей ревакцинацией в 6 лет и девочек подростков в 13 лет, получивших менее 2 доз вакцины.

В очаге краснушной инфекции все неиммунные должны быть вакцинированы, за исключением беременных, в течение первых 3 дней контакта. В случае наличия Ig G-антител женщина является серопозитивной и ей не следует вводить вакцину и тем более прерывать беременность. Для профилактики врожденной краснухи при заболевании женщин в первые 16 недель беременности рекомендуют ее прерывание.

Лечение детей с врожденной краснухой проводят в стационарах препаратами рекомбинантного интерферона и интерферонами.

Арбовирусы

Арбовирусы – экологическая группа вирусов, передающихся путем биологической трансмиссии восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими переносчиками. Термин «arbovirus» используется с 1963 года и означает – «arthropod-born» (вирусы, передаваемые членистоногими). Группа арбовирусов включает в себя множество вирусов, относящихся к различным семействам, по крайней мере, 100 из них патогенны для человека. К арбовирусам относятся возбудители венесуэльского, восточного и западного энцефаломиелита лошадей, японского, клещевого, Росио, Сент-Луис, калифорнийского, долины Мюррея энцефалитов, лихорадок Рифт-валли, москитной, карельской, Западного Нила, денге, О'Ньонг-Ньонг, желтой лихорадки, геморрагических лихорадок (аргентинской, боливийской, с почечным синдромом, Ласса, Марбург, Эбола) и другие вирусы.

Семейство Flaviviridae

Арбовирусы семейства Flaviviridae объединены в род – Flavivirus, включающий 63 представителя. Свое наименование и семейство и род получили по названию желтой лихорадки (от лат. flava – желтая) – единственной карантинной арбовирусной инфекции. 31 флавивирус способен вызывать заболевания у людей. Ряд флавивирусов вызывают эпидемические вспышки (вирусы энцефалитов клещевого, японского, долины Муррея, Сент-Луис, Западного Нила, Росио) или спорадические случаи (вирусы Апои, Ильеус, шотландского энцефалита, Повассан, Негиши, Рио-Браво), другие же – тяжелейшие эпидемии, протекающие с клиническим синдромом геморрагической лихорадки и шока (желтая и омская геморрагическая лихорадки, лихорадка денге, болезнь леса Киассанур). Общелихорадочный синдром с последующим развитием стойкого иммунитета – наиболее частое проявление заражения флавивирусами. Переносчиками 30 флавивирусов являются комары, 15 видов передаются клещами. Флавивирусы распространены на всех континентах. В России встречаются 5 видов: вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), вирус омской геморрагической лихорадки (ОГЛ), вирус Повассан, Негиши и вирус японского энцефалита.

Вирус клещевого энцефалита

Структура вириона. По данным разных авторов размеры вируса клещевого энцефалита колеблются от 40 до 60 нм. Это липидсодержащий оболочечный вирус. Вирионы состоят из нуклеокапсида кубического типа симметрии, окруженного липидной оболочкой, покрытой «шипиками» гликопротеидной природы. Геном вируса представлен однонитчатой +РНК. Эта РНК инфекционна и непосредственно используется как м-РНК при попадании в цитоплазму клетки-мишени.

На основе анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента гена вирусного гликопротеина Е было выделено 6 генотипов ВКЭ. Наиболее часто встречаются 3 генотипа: 1 – дальневосточный, 2 – западный и 3 – урало-сибирский генотип.

Культивирование. ВКЭ хорошо размножается в теле куриного эмбриона, в мозге лабораторных животных (мышь, хомячки и обезьяны) и практически во всех видах тканевых культур. При заражении лабораторных животных (например, белых мышей) при любом виде введения, вирус накапливается в мозге животного, через 3-4 дня развиваются парезы и параличи, и животное погибает. Из сельскохозяйственных животных наиболее восприимчивы к вирусу козы, свиньи, куры, менее – овцы и коровы, и слабо восприимчивы лошади.

Особенностью репродукции ВКЭ на клеточных культурах является хроническая вирусная инфекция, т.е. вирус активно размножается в клетках, накапливается в культуральной жидкости, но не вызывает гибели клеток. Практически единственной клеточной линией, на которой ВКЭ дает ЦПД, являются клетки почки эмбриона свиньи

(СПЭВ). Поэтому только эту клеточную культуру можно использовать для реакции нейтрализации в культуре клеток или для титрования вируса по ЦПД.

Антигенные свойства. Зрелые вирусные частицы содержат три структурных белка: капсидный белок С (V1), мембранный белок М (V2) и оболочечный белок Е (V3). При репродукции ВКЭ в зараженных клетках синтезируется 5 неструктурных белков (NS1-NS5) и вирусная РНК-полимераза. Наиболее подробно изучены свойства белка Е, как основного антигена, обеспечивающего противовирусный иммунитет. Он определяет такие свойства вируса как адсорбция на клетках, слияние с липидными мембранами, гемагглютинацию, индукцию разных типов антител, протективные свойства.

Патогенез. Основным резервуаром и переносчиком ВКЭ являются иксодовые клещи (*Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*), дополнительными резервуарами – дикие животные и птицы, обитающие в природных очагах инфекции.

Основной механизм передачи вируса – трансмиссивный, основной путь – инокуляционный, через укус иксодового клеща, возможны редкие случаи лабораторного заражения при не соблюдении правил работы с вирусом. Кроме того, регистрируется алиментарный механизм, пищевой путь передачи инфекции через молоко и молочные продукты от зараженных домашних животных (коз).

Трансмиссивный механизм. Жизненная схема вируса клещевого энцефалита тесным образом связана с жизненным циклом иксодовых клещей – его основных переносчиков и резервуара. Для этих клещей характерен сложный цикл развития (имаго → яйцо → личинка → нимфа → имаго), продолжающийся минимум 3 года. По ходу метаморфоза обязательна смена хозяев клещей. Каждая фаза развития способна нападать и насыщаться на позвоночных животных многих видов. Основные прокормители личинок – мелкие млекопитающие и птицы, имаго кормятся на диких и домашних животных среднего и крупного размера. Наиболее широкий круг хозяев имеет нимфальная фаза. ВКЭ практически пожизненно сохраняется во всех как сытых, так и голодных клещах. По ходу метаморфоза переносчиков он может передаваться трансвариально и трансфазно. Пополнение вирусной популяции осуществляется в ходе регулярного заражения клещей во время их питания на позвоночных животных с вирусемией. Риск заразиться клещевым энцефалитом при укусе вирусофорным клещом – 2-10%.

Входными воротами инфекции является кожа в месте укуса. Вирус при укусе клещом с его слюной попадает в подкожную клетчатку, где реплицируется в резидентных макрофагах. Затем вирус попадает в регионарные лимфатические узлы и по лимфатическим протокам – в кровь (первичная вирусемия). Гематогенно вирус распространяется по всему организму, проходит гематоэнцефалический барьер и попадает в мозг. Обладая высоким тропизмом к нервной ткани, вирус внедряется в нервные клетки больших полушарий, в двигательные клетки мозжечка и верхних отделов спинного мозга и интенсивно там размножается. В ряде случаев происходит деструкция нервных клеток, и развиваются парезы, параличи мышц плечевого пояса. В предпаралитической стадии болезни отмечается индуцированная вирусом пролиферация микроглии и феномен нейрофагии. Деструктивные поражения нейронов являются следствием прямого действия вируса и результатом воспалительной реакции. Достигнув высоких титров, вирус вновь поступает в кровь (вторичная вирусемия) и может поражать внутренние органы. При вторичной вирусемии в патологический процесс вовлекаются все отделы спинного и головного мозга, в корешках периферических нервов развивается картина интерстициального неврита, поражаются оболочки мозга.

Алиментарный путь заражения более характерен для очагов клещевого энцефалита в европейской части России (Ленинградская область), стран Прибалтики. Заражение чаще всего происходит при употреблении в пищу некипяченого молока (чаще козьего). Первичное накопление вируса в этом случае происходит в макрофагах слизистой желудочно-кишечного тракта, а первичная и вторичная вирусемия развиваются так же как и при трансмиссивном способе заражения.

Во внешнюю среду вирус может выделяться с мочой и фекалиями, однако это не имеет эпидемического значения.

Заболевание может протекать в двух формах – остро, с поражением ЦНС и параличами мышц верхнего плечевого пояса или латентно, с развитием персистенции и хронического процесса. Исход инфекции зависит от дозы вируса, его вирулентности и состояния иммунологической реактивности организма. Заболевание обычно заканчивается выздоровлением и развитием пожизненного иммунитета. При тяжелых формах наступают парезы, параличи, а в ряде случаев – летальный исход (в очагах Сибири смертность около 1%).

Механизмы саногенеза. Иммунный ответ при КЭ смешанный В-Т. Основную роль в нейтрализации вируса в организме играют вируснейтрализующие антитела. С 4-х сут болезни в крови появляются антитела класса IgM к ВКЭ, высокий титр которых сохраняется в течение 3-х мес. Переключение синтеза ранних антител IgM на противовирусные антитела класса IgG происходит с 21-х сут с дальнейшим нарастанием синтеза последних.

У пациентов, выздоровевших после острой инфекции, вируснейтрализующие антитела обычно сохраняются длительно, часто пожизненно.

На ранней стадии инфекции большое значение имеет клеточный иммунитет. Прогностически неблагоприятным является развитие Т-иммунодефицита и длительная циркуляция антител класса IgM, что может привести к хронической форме инфекции и длительной персистенции ВКЭ в организме.

При перенесении клещевого энцефалита у людей сохраняется стойкий пожизненный гуморальный иммунитет. Вакцинация убитой вакциной дает нестойкий иммунитет на 3 года. У людей, длительно живущих в очагах клещевого энцефалита, определяется стойкий иммунитет за счет перенесения заболевания в легкой форме.

Микробиологическая диагностика. Основными методами диагностики являются вирусологический и серологический. Материалом для вирусологического метода являются кровь, спинномозговая жидкость заболевших в первые 3 сут заболевания, фрагменты головного и спинного мозга в летальных случаях. Для серологического исследования используют парные сыворотки крови больных, взятые на 1 и 2 неделях заболевания.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Наиболее надежно выделять вирус из крови (плазма, сыворотка), взятой на 1-4 день болезни, но в целом частота выделения вируса невелика и составляет 12–40%. Иногда удается изолировать вирус на высоте лихорадочного периода второй волны. Из спинно-мозговой жидкости вирус выделяется еще реже, а из мозга умерших – постоянно, если смерть наступила не позже чем через 2 недели от начала заболевания. Для выделения вируса материалом заражают куриные эмбрионы, лабораторных животных (новорожденных белых мышей или сирийских хомячков) или культуру клеток. Идентификация вируса проводится в реакциях РН, РТГА, РИФ, РСК, РП. Для РТГА используют эритроциты белого гуся, т.к. вирус клещевого энцефалита вызывает их агглютинацию. Для идентификации вируса в клещах используют ИФА и реакцию коаггутинации.

Для определения вирусной РНК в материале от больного используют ПЦР.

Серологический метод осуществляется для ретроспективной диагностики в ИФА, РТГА, РН, РСК, РП, РРГ (реакция радиального гемолиза). Чаще других используют ИФА и РТГА. Определяют класс иммуноглобулинов и титр специфических антител.

Комплементсвязывающие антитела определяются обычно на 2 неделе болезни, достигают максимума на 6-9 неделе, а через полгода значительно снижаются в титре. Антигемагглютинины появляются в крови нередко в первые дни заболевания, особенно если инкубационный период был продолжителен. Титры антител достигают максимума (1:128–1:2560) уже на 2–3 неделе, но иногда вырабатываются медленнее и определяются

только на 6-7 неделе. Антигемагглютинины циркулируют в крови несколько лет. Нейтрализующие антитела накапливаются обычно на 2 неделе болезни, достигают максимума через 1–1,5 мес. и сохраняются практически всю жизнь. Диагностическим титром в РСК и РТГА считается четырехкратный прирост титров в сравнение с первой пробой крови. В случае медленного нарастания антител подтверждением диагноза текущей инфекции служит наличие в сыворотке IgM, которые могут присутствовать на протяжении 4-6 недель заболевания. Ранняя диагностика в течение первой недели болезни возможна по наличию IgM в спинномозговой жидкости.

Профилактика и лечение. Мероприятия по отношению к источнику возбудителя в природе заключаются в борьбе с клещами на осваиваемых территориях.

Мероприятия по отношению к механизму и путям передачи возбудителя заключаются в мерах неспецифической профилактики. Это личные меры защиты от нападения клещей: использование одежды, защищающей от клещей, ношение специальных противоклещевых костюмов, самоосмотры и взаимоосмотры, применение отпугивающих клещей средств. К этой же группе мероприятий относится кипячение коровьего и козьего молока в очагах инфекции.

Мероприятия по отношению к восприимчивому организму. Для специфической профилактики клещевого энцефалита используют два препарата:

1. Иммуноглобулин против клещевого энцефалита донорский. Его вводят внутримышечно для экстренной профилактики – сразу после укуса инфицированного клеща; для лечения – в первые дни от начала заболевания, пока вирус не попал в нервные клетки.
2. Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная, сорбированная для внутримышечного введения. Препарат используют для профилактики клещевого энцефалита в очагах инфекции и для иммунизации доноров с целью получения специфического иммуноглобулина. Вакцину вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы плеча. Первичный курс вакцинации состоит из двух внутримышечных инъекций по 0,5 мл вакцины с интервалом 5-7 мес. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация дозой 0,5 мл с интервалом от 1 до 2 мес. Ревакцинацию проводят однократно в дозе 0,5 мл через 1 год после завершения первичного курса вакцинации. Последующие отдаленные ревакцинации проводят каждые 3 года однократно.

Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) – острое, общелихорадочное, относительно доброкачественное, нередко двухволновое заболевание с признаками нестойкого поражения сердечно-сосудистой системы (капилляротоксикоз), иногда нервной системы (менингизм и вегетодистонии), с часто выраженным геморрагическим синдромом.

Заболевание ОГЛ вызывается вирусом, близкородственным вирусу клещевого энцефалита. Вирус ОГЛ был открыт в 1947 г М.П. Чумаковым и отнесен к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. Ареал ОГЛ проходит через всю лесостепную ландшафтную зону Западной Сибири в пределах Омской, Новосибирской, Курганской и Тюменской областей, гранича здесь с очагами клещевого энцефалита. Несмотря на наличие активных природных очагов, в настоящее время регистрируются лишь единичные заболевания среди людей, занимающихся промыслом ондатры. Отдельные случаи заболевания возникают в апреле с подъемом в мае и снижением в июне-июле, второй менее выраженный подъем наблюдается в августе-сентябре. Заболеваемость, связанная с прямым контактом с ондатрами, регистрируется в сезон добычи животных – октябрь-январь.

Структура вириона. Вирус ОГЛ входит в комплекс клещевого энцефалита, близок с ним по анатомии и основным свойствам, имеет общие антигены.

Культивирование. К вирусу чувствительны куриные эмбрионы, многие клеточные линии и лабораторные животные (белые мыши – заражение в мозг). Вирус ОГЛ хорошо размножается в различных клеточных культурах, но только в культуре клеток эмбриона свиньи вызывает выраженное ЦПД с разрушением клеточного монослоя. Из диких животных к вирусу чувствительны ондатры и водяные крысы. У водяных крыс инфекция протекает бессимптомно, у ондатр наблюдается острая форма с легочными кровотечениями. Вирус, пассированный на ондатрах и белых мышках, становится высоковирулентным и представляет большую опасность для лиц, работающих с ним.

Патогенез. Чаще всего болеют люди, находившиеся в поле или в лесу (работники сельского хозяйства, охотники, участвующие в промысле на ондатру). Заболевания носят спорадический или групповой характер.

Источник инфекции – водяные крысы и ондатры, которые заражают своими выделениями воду озер. Основной резервуар возбудителя – клещи *Dermacentor pictus* и *Dermacentor marginatus*, способные передавать вирус по ходу метаморфоза и трансвариально своему потомству. Резервуарами возбудителя в природе служат также ондатры, водяные полевки, полевки-экономки, узкочерепные полевки, бурозубки. Вирус с большим постоянством выделяется с мочой и испражнениями животных, что приводит к инфицированию окружающей среды.

Спонтанная зараженность вирусом установлена у некоторых видов комаров (*Mansonia richiardii*, *Aedes excrucians*, *Aedes flavescens*, *Culex modestus*). В определенных условиях они могут участвовать в передаче вируса животным, а также человеку.

Возможны несколько механизмов и путей передачи:

1. трансмиссивный механизм, инокуляционный путь (через укус клещей, возможно некоторых видов комаров);
2. контактный механизм, пути – прямой и непрямой контакт (через поврежденные слизистые и кожу, при купании, при разделке туш ондатр или водяных крыс);
3. алиментарный механизм, пищевой и водный пути передачи (через воду и пищевые продукты, зараженные выделениями больных грызунов);
4. аспирационный механизм, воздушно-пылевой путь (при вдыхании вирусосодержащего материала, попадающего в воздух при подсыхании мочи и испражнений больных животных, а также при обработке шкур ондатр).

В литературе описаны внутрилабораторные случайные заражения от ондатр и мышей вследствие аварий при экспериментальном изучении ОГЛ. Человек не участвует в циркуляции вируса ОГЛ и служит для возбудителя биологическим «тупиком».

Входными воротами являются поврежденная кожа и слизистые. Вирус первично реплицируется в резидентных макрофагах в месте входных ворот, затем попадает в регионарные лимфатические узлы и по лимфатическим протокам – в кровь. Гематогенно вирус распространяется по всему организму. Наиболее поражаемыми органами являются стенки мелких сосудов различных органов (почек, легких, головного мозга).

Инкубационный период составляет от 2 до 10 дней. Заболевание начинается остро, лихорадочный период с температурой 39–40° длится 5-12 сут., в ряде случаев спустя 10–15 сут. наблюдается вторая лихорадочная волна, нередко с более сложным течением, чем первая в результате появления менингизма или патологии во внутренних органах (пневмонии, нефрозы). Основным проявлением является диффузное поражение стенок сосудов, легочные, маточные, носовые кровотечения, поражения ЦНС. Заболевание обычно заканчивается полным выздоровлением после довольно длительной астенизации, летальность обычно не превышает 1%.

При внутрилабораторном заражении заболевание протекает значительно тяжелее, что обусловлено более высокой вирулентностью вируса, прошедшего пассажи на чувствительных животных.

Механизмы саногенеза. Нейтрализация вируса происходит за счет противовирусных антител. В крови больных образуются со 2–3-х сут. комплементсвязывающие, а с 14–20-х сут. вируснейтрализующие антитела, сохраняющиеся от 1 до 3 лет. У местных жителей в крови часто обнаруживаются антитела за счет перенесения заболевания в легкой форме, поэтому чаще заболевают приезжие.

После перенесения ОГЛ наблюдается стойкий пожизненный иммунитет смешанной (В–Т) природы, с преобладанием гуморального (В) иммунного ответа.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь и спинномозговая жидкость.

Вирусоскопический метод не используется.

Вирусологический метод. Вирус выделяют из крови больных в первые дни болезни путем внутримозгового заражения белых мышей или культуры клеток эмбриона свиньи. Дальнейшую идентификацию проводят в серологических реакциях. Возможно заражение водяных крыс и ондатр.

Серологический метод. Определяют титр и класс специфических противовирусных антител в РНГА, РСК и ИФА. Используют парные сыворотки больного, взятые с интервалом 10–15 сут.

Профилактика и лечение. Мероприятия по отношению к источнику возбудителя включают оздоровление природных очагов ОГЛ, в частности истребление водяных полевков и других мелких млекопитающих (грызунов) – возможных источников вируса в ондатровых водоемах.

Мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи возбудителя заключаются в защите людей от нападения иксодовых клещей (использование защитной одежды, репеллентов, само- и взаимоосмотры с целью раннего обнаружения и удаления клещей с тела и одежды). В очагах инфекции не рекомендуется снимать шкурки и разделывать туши ондатр, а также купаться в водоемах и пить из них некипяченую воду.

Мероприятия по отношению к восприимчивому организму. Для экстренной профилактики и лечения вводят гомологичный или гетерологический иммуноглобулин против ОГЛ. Для профилактики разработана убитая формалином вакцина из мозга зараженных белых мышей. Она вводится лишь по строгим показаниям. В силу общности антигенной структуры вируса ОГЛ и клещевого энцефалита для профилактики ОГЛ используют вакцину против клещевого энцефалита.

Семейство Bunyaviridae

Семейство Bunyaviridae насчитывает более 250 серотипов вирусов, входящих в состав пяти родов. Наибольшее значение для человека имеют: вирус калифорнийского энцефалита (род Bunyavirus); вирусы москитной лихорадки Сицилия, Неаполь, Рифт-валли (род Phlebovirus); вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго (род Nairovirus) и вирус гемаррагической лихорадки с почечным синдромом (род Hantavirus). Типовым вирусом данного семейства является вирус Буньямвера, названный так по местности Буньямвера в Уганде, где он был выделен.

Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная природно-очаговая инфекция человека, характеризующаяся интоксикацией, лихорадкой, почечными и геморрагическими проявлениями.

Вирус ГЛПС относится к роду Hantavirus семейства Bunyaviridae, входящего в группу арбовирусов. В различных регионах мира в настоящее время циркулируют 8 серотипов вируса ГЛПС.

Клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только на территории Евразии. В России заболеваемость отмечена в основном на Дальнем Востоке,

Среднем Поволжье и в Приуралье. В виде спорадических случаев ГЛПС регистрируется на территории Украины, Белоруссии, Молдовы, Литвы и Казахстана.

Структура вириона. Вирионы ГЛПС имеют овальную или сферическую форму, диаметр 80-120 нм. Это сложные РНК-геномные вирусы, содержащие три внутренних нуклеокапсида со спиральным типом симметрии. Каждый нуклеокапсид состоит из нуклеокапсидного белка N, уникальной одноцепочечной минус-РНК и фермента транскриптазы (РНК-зависимой РНК-полимеразы). Три сегмента РНК, связанные с нуклеокапсидом, обозначают соответственно размерам: L (large) – большой, M (middle) – средний и S (small) – малый. Олигонуклеотидный состав каждого фрагмента РНК уникален, полностью отсутствует перекрестная контаминация геномных сегментов, которые свободны от рибосомальных клеточных РНК. РНК вируса ГЛПС не обладает инфекционной активностью. В отличие от других вирусов с минус-РНК геномом, буньявирусы не содержат М-белка, поэтому они более пластичны. Нуклеокапсид окружен липопротеидной оболочкой, на поверхности которой находятся шипы – гликопротеины G1 и G2, которые кодируются М-сегментом РНК.

Культивирование. К вирусу ГЛПС чувствительны лабораторные животные (мыши, белые крысы и хомячки). Животные могут быть заражены различными способами, но самый лучший из них – внутрилегочной.

Вирус хорошо размножается в культурах клеток Vero E-6, A-549, RLC, 2Bc обычно без выраженного ЦПД. Репродукция вируса ГЛПС происходит в цитоплазме клетки, где сначала формируется рибонуклеопротеин. При этом образуется три вида информационной РНК, каждая из которых контролирует соответствующий полипептид – L, N и предшественника белков G1 и G2. Созревание вирусов (приобретение внешней липидсодержащей оболочки) в результате почкования, в отличие от других вирусов, происходит не на цитоплазматической мембране клетки, а при прохождении через стенки везикул аппарата Гольджи. Затем вирусные частицы транспортируются к цитоплазматической мембране. Выход вирусных частиц происходит путем экзоцитоза, а иногда – лизиса клетки.

Антигенные свойства. Полипептидная структура вируса включает 4 белка: нуклеокапсидный (N) белок, 2 гликопротеиновых (G1 и G2), связанных с липидной оболочкой и минорный белок (L). Белок N является группоспецифичным и выявляется в РСК. Гликопротеины G1 и G2 – типоспецифические антигены, выявляемые в РН и РТГА. Это протективные антигены, обуславливающие гемагглютинирующие свойства, которые у буньявирусов выражены значительно слабее, чем у ортомиксо- и парамиксовирусов. Они индуцируют образование вируснейтрализующих антител. Вирусные гликопротеины – основные детерминанты патогенности, обуславливающие клеточную органотропность вируса ГЛПС.

Патогенез. ГЛПС – природноочаговый зооноз. Основными хозяевами вируса ГЛПС являются грызуны. Вместе с аренавирусами и филовирусами буньявирусы выделены в экологическую группу нетрансмиссивных геморрагических лихорадок или робовирусов (от англ. rodent-born viruses – вирусы, рожденные грызунами). В настоящее время в качестве носителей и основных резервуаров вируса среди грызунов рассматриваются полевая мышь (*Apodemus agrarius*), дальневосточная полевка (*Microtus fortus*), полевка (*Clethrionomys glareolus*), красная полевка (*Cl. rutilus*). У грызунов эта инфекция протекает в виде латентного вирусоносительства.

Источником заболевания для человека являются грызуны: полевые мыши, серые и черные крысы. Животные выделяют возбудитель со слюной, с калом и мочой, обсеменяют предметы и продукты питания. Механизм заражения преимущественно аспирационный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути) нельзя исключить алиментарный механизм, пищевой и водный пути (при употреблении в пищу инфицированных продуктов и воды) и контактный механизм, прямой и непрямой контакт (через поврежденные участки кожи). Для ГЛПС характерна осенне-зимняя сезонность, что

обусловлено полевыми работами, массовым выездом горожан за город, миграцией грызунов и др. Основная доля заболевших приходится на мужчин (85%).

Восприимчивость людей к инфицированию высокая. Инкубационный период заболевания длится от 7 до 45 сут., чаще 2-3 недели. Входные ворота инфекции слизистые и поврежденная кожа. Вирус из входных ворот по лимфатическим путям попадает в лимфоузлы, а от туда – в кровь. С кровью вирус распространяется по всему организму. Наиболее поражаемые органы – мелкие сосуды, ЦНС, почки и легкие. В основе патогенеза ГЛПС лежит системное деструктивное поражение стенки мелких сосудов, обусловленное вазотропным действием вируса. Вазопатия, коагулопатия и выделение биологически активных веществ приводят к нарушению микроциркуляции. Появление очагов ишемии вызывает массивную деструкцию ткани с образованием аутоантигенов.

Манифестный период заболевания включает токсико-аллергическую фазу, при которой вирус циркулирует в крови, повреждает стенки артериол и венул, высшие вегетативные центры. Клинически эта фаза проявляется в виде лихорадки, болевого синдрома (головная и мышечная боль), головокружения, рвоты. За счет поражения верхних шейных симпатических узлов отмечается гиперемия лица, шеи, раздражение блуждающих нервов сопровождается относительной брадикардией, понижением артериального давления. Отмечаются нарушения ЦНС в виде заторможенности психики, реже возбуждения, галлюцинаций, нередко менингеальные знаки, нарушения зрения. Развивается геморрагический диатез с плазмореей в ткани, микротромбозы, образуются иммунные комплексы, нарушается сосудистая проницаемость, что проявляется в виде кровоизлияний в слизистые оболочки и кожу (экзантемы, петехиальная сыпь), носовых, легочных, маточных кровотечений, кровавой рвоты, микро- и макрогематурии, висцеральных кровоизлияний. Несмотря на диффузное поражение многих органов при ГЛПС, наиболее характерным является своеобразное поражение почек. Основу почечной патологии составляют резчайшие гемодинамические нарушения с ишемией коркового вещества почек и повышенным кровенаполнением, со стазами и кровоизлияниями в область пирамид. Характерны отек паренхимы почек, отек околопочечной клетчатки с растяжением капсулы почек и кровоизлияниями в нее, что в значительной степени определяет наличие болей в пояснице. При легочном синдроме наиболее выраженные изменения отмечаются в легких, развивается хантавирусная пневмония. Летальность при ГЛПС составляет до 1-2% в Европейских и до 5-10% в Дальневосточных регионах России. При хантавирусной пневмонии летальность достигает 50-60%. Инфицированный человек эпидемической опасности не представляет.

Механизмы саногенеза. Нейтрализация вируса в организме происходит в основном за счет образования высоких титров противовирусных антител. Антитела появляются в конце 1-й недели заболевания, достигают максимальных концентраций к концу 2-й недели и циркулируют в крови в течение 5-7 лет и более. Иммуитет при ГЛПС смешанный – В-Т. У переболевших ГЛПС людей формируется стойкий, пожизненный иммуитет к возбудителю этой инфекции.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является кровь, моча больного или секционный материал (ткань почек). Основными методами являются вирусологический и серологический.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Материалом от больного заражают лабораторных животных или тканевые культуры и проводят идентификацию в реакциях ИФА, РИФ, РИА, РНГА.

Для обнаружения генетического материала вируса в исследуемом материале применяют метод молекулярной гибридизации и ПЦР. К методам экспресс диагностики относится выявление вирусных антигенов в моче в РИФ и ИФА.

Серологический метод. Антитела в крови больных накапливаются в конце первой – начале второй недели заболевания и определяются в РИФ, ИФА, РНГА и др.

Профилактика и лечение. Мероприятия по отношению к источнику возбудителя в природе заключаются в дератизации.

Мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи возбудителя состоят из общесанитарных мер (термическая обработка пищи и воды, дезинфекция предметов, которые могли подвергнуться заражению грызунами).

Мероприятия по отношению к восприимчивому организму не проводятся. Вакцина против ГЛПС находится на стадии лабораторных испытаний.

Для лечения успешно используются противовирусные препараты: вирозол и рибавирин.

Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки

Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) относится к семейству Bunyaviridae, роду Nairovirus (от названия столицы Кении – Найроби), вызывает тяжелое природно-очаговое остролихорадочное заболевание, сопровождающееся геморрагическим и интоксикационным синдромами.

Заболевание впервые было выявлено в Крыму в 1944 г. М.П. Чумаковым. А в 1956 г. в Африке при сходном заболевании был выделен вирус Конго, идентичный по основным биологическим свойствам вирусу Крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудитель получил название Крымско-Конго геморрагической лихорадки.

Вирус ККГЛ относится к арбовирусным природно-очаговым заболеваниям. В России заболевание встречается на территории Краснодарского и Ставропольского краев, Астраханской, Волгоградской и Ростовской областей, республик Дагестан, Калмыкия и Карачаево-Черкесии. Заболевание передается иксодовыми клещами и обладает весенне-летней сезонностью. Описаны внутрибольничные и семейные вспышки заболевания.

Структура вириона. Вирус ККГЛ имеет типичное для буннавирусов строение, аналогичное вирусу ГЛПС. Большинство штаммов вируса не обладают гемагглютинирующей активностью.

Культивирование. К вирусу чувствительны новорожденные белые мыши и крысы при заражении в мозг. В большинстве клеточных культур вирус медленно накапливается и не дает ЦПД. Исключением является клеточная линия SW-13 аденокарциномы надпочечников человека, где вирус накапливается в достаточных титрах и вызывает ЦПД.

Патогенез. Основным резервуаром и источником вируса в природе являются иксодовые клещи, сохраняющие вирус трансфазно и передающие его трансвариально. Животные, на которых паразитируют эти клещи (ежи, зайцы, коровы, овцы и козы), служат временным резервуаром вируса. У животных заболевание в основном протекает в бессимптомной форме.

Основной механизм передачи – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный. Человек чаще всего заражается в природных очагах через укусы клещей и является «биологическим тупиком» в эпидемиологической цепи в природном очаге. Однако возможен и контактный механизм передачи (прямой и непрямой контакт) через микроповреждения кожи и слизистых оболочек, при контакте с кровью больного или инфицированными предметами. Кровь больного в острую фазу заболевания содержит высокие концентрации вируса, в связи с чем, возможно заражение при проведении медицинских манипуляций. Большинство заболеваний, переданных контактным путем, протекает тяжело из-за усиления вирулентности вируса при пассажах через живой организм. Возможен также аэрогенный путь при авариях в лабораториях.

Входными воротами являются кожа и слизистые. Проникая в организм человека, вирус в течение инкубационного периода (продолжительность от 1 до 14 дней) размножается в резидентных макрофагах, а затем поступает в кровь. Вирус распространяется по организму гематогенно. Вирус обладает вазотропностью, что ведет к развитию генерализованного капилляротоксикоза. Наиболее поражаемые органы – гипоталамус, кора надпочечников, слизистая оболочка желудка. В типичном случае

заболевание характеризуется острым началом: лихорадкой, интоксикацией, тяжелыми геморрагическими проявлениями. Летальность может достигать 40%.

Так как у части больных (7–9%) геморрагические проявления могут отсутствовать, выделяют две клинические формы болезни: с геморрагическими проявлениями и без геморрагических проявлений. Последняя протекает легче, чем первая.

Механизмы саногенеза. Нейтрализация вируса в организме происходит за счет вируснейтрализующих антител. Иммуитет после перенесения ККГЛ длительный, напряженный смешанного (В-Т) характера. Комплементсвязывающие и преципитирующие антитела у переболевших сохраняются в течение 5 лет.

Микробиологическая диагностика. Для диагностики ККГЛ используют вирусологический и серологический методы. Материалом является кровь больных и кусочки внутренних органов погибших.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Вирус выделяют из крови больных и внутренних органов погибших путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток с последующей идентификацией в РИФ или ИФА.

Возможно определение РНК вируса ККГЛ в материале от больных методом ПЦР. Экспресс-диагностика заключается в определении АГ вируса в крови, аутопсийном материале и переносчиках с помощью РНГА или РИФ.

Серологический метод. Проводят обнаружение противовирусных антител в парных сыворотках с помощью ИФА, НРИФ, РСК, РП, РНГА. Определяют класс специфических иммуноглобулинов.

Профилактика и лечение. Мероприятия по отношению к источнику возбудителя в природе заключаются в уничтожении клещей в очагах инфекции. В стационарах проводится профилактика внутрибольничного распространения вируса: ранняя диагностика, госпитализация больных в отдельные боксы, полноценное лечение. Для лечения ККГЛ в первые три дня вводят гетерогенный специфический лошадиный иммуноглобулин, а также иммунную сыворотку, плазму или специфический иммуноглобулин, полученные из сыворотки крови реконвалесцентов или привитых людей.

Мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи возбудителя заключаются в мерах личной защиты от клещей и изоляции больных.

Мероприятия по отношению к восприимчивому организму заключаются в экстренной и плановой специфической профилактики. Для экстренной профилактики вводят специфический иммуноглобулин. Для создания активного иммунитета у групп риска (сотрудники вирусологических лабораторий) используют формолвакцину из мозга зараженных сосунков белых мышей или белых крыс.

Вирус бешенства

Бешенство – острая нейроинфекция, сопровождающаяся дегенерацией нейронов головного, спинного мозга и заканчивающаяся 100 % летальностью.

Впервые вирус выделен и аттенуирован путем пассажей на мозге кроликов в 1882 г Л. Пастером. Вирусная этиология заболевания была доказана в 1903 г. П. Ремленже.

Относится к роду *Lyssavirus* (от греч *lyssa* – водобоязнь) семейству *Rhabdoviridae* (от греч. *rhabdos* – прут, палочка).

Структура вириона. Вирионы вируса бешенства имеют пулевидную форму с одним плоским, другим закругленным концом, размером 60-85 x 80-180 нм. Геном образован однонитевой линейной несегментированной молекулой « - » РНК. Сердцевина вириона симметрично закруглена внутри оболочки по продольной оси частицы.

Нуклеокапсид имеет спиральный тип симметрии и покрыт двухслойной липопротеидной мембраноподобной оболочкой, включающей внешние поверхностные гликопротеиновые структуры. Мембрану образуют поверхностный гликопротеин G и два

негликозироваанных белка (M1, M2). Нуклеокапсид дополняют копии протеина сердцевинны и вирусной транскриптазы.

Культивирование. Вирус бешенства культивируют в мозговой ткани белых мышей, сирийских хомячков, морских свинок, кроликов, овец и др. У зараженных животных вирус вызывает параличи конечностей и гибель.

Репродукция вируса происходит в цитоплазме первичных культур клеток почек сирийского хомячка, эмбриона овец, диплоидных клетках легких эмбриона человека, куриных эмбрионах. Репликация сопровождается формированием внутрицитоплазматических включений сферической или овальной формы, названных тельцами Бабеша-Негри.

Антигенная структура. Вирус бешенства не имеет обособленных разновидностей и типов. В его составе содержатся сердцевинные и поверхностные антигены, а также общие нуклеокапсидный и поверхностный гликопротеидный антиген. Поэтому все штаммы вируса между собой серологически мало различаются. Гликопротеидный антиген характеризуется выраженными иммуногенными и гемагглютинирующими свойствами. Существует два типа вируса идентичных по антигенной структуре: уличный, циркулирующий среди животных и фиксированный, аттенуированный Л. Пастером в лабораторных условиях.

Фиксированный вирус – первый вакцинный штамм вируса бешенства со стабильными свойствами и сниженной вирулентностью по отношению к человеку и собаке и некоторым другим видам животных. Этот штамм используют для приготовления антирабических вакцин.

Патогенность для животных. К возбудителю бешенства чувствительны теплокровные животные. Чаще заболевают собаки, волки, лисицы, летучие мыши, реже крупный рогатый скот, лошади, свиньи. Степень патогенности различных штаммов вируса для животных неодинакова. У некоторых животных (например летучих мышей) вирус адаптировался к слюнным железам не вызывая при этом заболевания, у других животных заражение ведет к гибели.

Патогенез. Бешенство – зооантропонозное заболевание, распространено повсеместно за исключением некоторых островных государств. Резервуаром возбудителя в природе, а также источником заболевания являются теплокровные животные.

Механизм передачи контактный, путь передачи – прямой контакт.

Передается через укус, и при ослюнении кожи или слизистых оболочек зараженным животным. Больное животное заразно уже в инкубационный период за 3–5 дней до появления первых признаков заболевания.

Длительность инкубационного периода вариабельна, составляет от 14 дней до 1 года и зависит от количества, вирулентности вируса, локализации и обширности укуса.

Входные ворота – кожа любой локализации, слизистые оболочки. Здесь вирус находится до 2 недель. Первичная репродукция происходит в мышечной и соединительной тканях в месте внедрения. По периферическим нервным волокнам (до 3 мм в час) вирус поступает в ЦНС и размножается в сером веществе спинного мозга, поражая задние рога, а затем всю нервную систему, что сопровождается дегенерацией аксонов. В большей степени вирус концентрируется в аммоновом роге, продолговатом мозге, мозжечке, а также в нервных узлах некоторых железистых органов, особенно слюнных желез. В цитоплазме пораженных клеток образуются специфические включения – тельца Бабеша – Негри. Вокруг гибнущих ганглиозных клеток образуются воспалительные гранулемы – узелки Бабеша.

В клинической картине бешенства у человека выделяют следующие стадии: предвестников (депрессии) или продромальная, возбуждения и параличей. Заболевание начинается с воспалительной реакции в месте укуса, появлении чувства страха, раздражительности, бессонницы. Вторая стадия характеризуется агрессивностью, слуховыми и зрительными галлюцинациями, появлением рефлекторной возбудимости.

Развиваются судороги глотательной и дыхательной мускулатуры, связанные с поражением блуждающего, языкоглоточного и подъязычного нервов. Далее возникают параличи мышц конечностей, лица, дыхательной мускулатуры. Прогноз неблагоприятный. Летальный исход наступает через 3-5, максимум 7 дней от параличей сердечного или дыхательного центров. Случаев выздоровления от бешенства не зарегистрировано.

Наиболее поражаемые органы – ЦНС.

Выделение возбудителя во внешнюю среду осуществляется со слюной.

Микробиологическая диагностика. Проводится чаще посмертно. Материалом для исследования являются слюна, ликвор, кровь, моча, секционный материал от человека и животных (ткань мозжечка, аммонов рог, продолговатый мозг, кора больших полушарий, подчелюстные слюнные железы).

Вирусоскопический метод применяется для выявления специфических вирусных внутрицитоплазматических включений Бабеша-Негри, являющихся скоплениями нуклеокапсидов. Выявляют включения в отпечатках и срезах, окрашенных по методу Муромцева, Манна, Романовскому-Гимзе.

Вирусологический метод. Применяется с целью выделения вируса из исследуемого материала путем внутримозгового заражения мышей, кроликов или внутримышечного заражения сирийских хомячков. У зараженных животных развиваются параличи конечностей с последующей гибелью. Мозг животных исследуют на наличие телец Бабеша – Негри и вирусного антигена.

Серологический метод. Вирусные антигены выявляют в отпечатках и срезах мозговой ткани прямой и непрямой РИФ, реакции иммунопреципитации в геле.

Антитела выявляют только у вакцинированных с помощью РН, РСК, РИФ, а также РИА, ИФА.

Профилактика. Профилактические мероприятия по отношению к источнику заболевания заключаются в вакцинации домашних и сельскохозяйственных животных, в борьбе с природными очагами бешенства, применении карантинных мер при импорте животных.

Плановая профилактика антирабической культуральной концентрированной очищенной инактивированной вакциной (КОКАВ) проводится в группах людей повышенного риска по заражению бешенством – егерей, звероловов, ветеринаров и др. Вакцина вводится в дельтовидную мышцу по 1 мл на 0, 7, 30 сут. Первая ревакцинация через 1 год, последующие каждые 3 года.

Раны, укусы, царапины тщательно промывают мыльным раствором и обрабатывают антисептиками. Затем проводят специфическую профилактику антирабической вакциной или одновременно антирабическим иммуноглобулином и вакциной. При наличии показаний к применению антирабического иммуноглобулина, его используют перед наложением швов и назначают как можно раньше после контакта с больным животным. Большая часть дозы иммуноглобулина должна быть введена вокруг и в глубину раны, остаток - внутримышечно. Локализация введения антирабического иммуноглобулина должна отличаться от места введения вакцины.

Для лечебно – профилактической иммунизации человека применяются инактивированные вакцины: « РАБИ – ВАК – Внуково- 32», « КОКАВ» и др. Схема вакцинации определяется степенью тяжести и локализацией укусов, временем прошедшим после укуса, информацией об укусившем животном, обстоятельствами нападения, наличием предшествующей иммунопрофилактики, случаев бешенства в регионе.

Специфическое лечение не разработано. При появлении клинических симптомов заболевания проводится симптоматическое лечение облегчающее состояние больного.

Семейство Picornaviridae

Семейство Picornaviridae объединяет 5 родов – Enterovirus, Hepatovirus, Cardiovirus, Rhinovirus, Aphovirus – и несколько неклассифицированных вирусов, некоторые из которых способны вызывать заболевания человека. Это относительно небольшие «голые» вирусы с икосаэдральной симметрией (средний размер вирусных частиц 22-30 нм), устойчивые к действию жирорастворителей. Геном образует несегментированная молекула +РНК.

Род Enterovirus

Род объединяет полиовирусы (1–3 типов), вирусы Коксаки А (23 серовара), Коксаки В (6 сероваров) и ЕСНО (32 серовара), а также несколько неклассифицированных энтеровирусов человека. Основные признаки энтеровирусов, по которым они объединены в один род:

Вирусологические:

1. размер 22-30 нм;
2. геном – однонитевая нефрагментированная +РНК;
3. отсутствие суперкапсида;
4. тип симметрии – кубический, количество капсомеров – 60;
5. устойчивость к эфиру;
6. устойчивость к желчи, кислотам и щелочам (в диапазоне рН от 3,0 до 10,0);
7. устойчивость во внешней среде.

Эпидемиологические:

1. выраженная сезонность заболевания (лето-осень);
2. фекально-оральный механизм передачи;
3. выделение вируса из кишечника, носоглотки, ликвора и крови;
4. обнаружение вирусов в сточных водах;
5. преимущественное поражение детей в возрасте до 12 лет;
6. широкое носительство среди здоровых людей.

Вирус полиомиелита

Полиомиелит – острое инфекционное заболевание с поражением нейронов продолговатого и передних рогов спинного мозга.

Впервые вирус был выделен К. Ландштайнером и Г. Поппер в 1909 г. из мозга умершего от полиомиелита ребенка.

Вирус полиомиелита (Poliovirus) относится к роду Enterovirus семейства Picornaviridae.

Структура вириона. Вирион вируса полиомиелита имеет сферическую форму, мелкие размеры 22–30 нм. Геном представлен однонитевой несегментированной «+» РНК, связанной с белком VP, при удалении которого инфекционность нуклеиновой кислоты сохраняется. Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии.

Капсид образован 4 белками (VP1, VP2, VP3, VP4) по 60 копий каждого. Белки VP1, VP2, VP3 образуют внешнюю поверхность капсида. Оболочка вириона построена из 12 структур, называемых пентамерами, так как содержит по 5 молекул каждого белка. Суперкапсид отсутствует.

Культивирование. Вирус полиомиелита культивируют в культуре клеток почек обезьян, эмбриона человека, перевиваемых клетках HeLa и др. Репродукция вируса происходит в цитоплазме и сопровождается выраженным ЦПД, что проявляется деструкцией и образованием зернистости в клетках.

Антигенная структура. Антигенные и иммуногенные свойства вируса связаны с капсидными белками VP1–VP4. Геммагглютинирующими свойствами вирус не характеризуется.

Белки VP1–VP3 определяют типоспецифические свойства. По антигенной структуре вирус полиомиелита делят на 3 типа, которые обуславливают сходную клиническую

картину заболевания, но не вызывают перекрестного иммунитета. Наибольшей вирулентностью для человека характеризуется вирус 1 типа, он чаще вызывает эпидемии.

Патогенность для животных. Вирус полиомиелита всех трех типов патогенен для различных видов обезьян. Вирус 2 - ого типа также для грызунов: хлопковых крыс, белых мышей. У зараженных животных регистрируются параличи мышц конечностей и спины.

Патогенез. Источник заболевания – человек с различными формами заболевания, носители.

Механизм передачи – фекально-оральный. Пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой. Аспирационный механизм (воздушно-капельный путь) передачи очень редок и существенной роли в эпидемиологии не играет. Вирус передается от больного через грязные руки, зараженные пищевые продукты, воду, предметы обихода. В весеннее-летний период также через мух, которые являются механическими переносчиками вирусных частиц.

Инкубационный период составляет 7–14, иногда до 35 дней. Наиболее заразительными являются последние 3–5 дней инкубационного периода и первые 3 -5 дней начала заболевания.

Входные ворота – слизистые оболочки глотки, тонкого кишечника. Первичная репродукция вируса происходит на входных воротах, что определяет выделение вируса из носоглотки и с испражнениями еще до появления клинических симптомов заболевания. Из регионарных лимфатических узлов через грудной лимфатический проток вирус мигрирует в кровь. На стадии вирусемии клинические симптомы отсутствуют, иногда наблюдается кратковременное повышение температуры, легкое недомогание. Этот период называется малой болезнью и он может заканчиваться выздоровлением.

Преодолевая гематоэнцефалитический барьер вирус попадает в ЦНС и наступает, так называемая, большая болезнь. Репродукция вируса в двигательных нейронах большого и продолговатого мозга приводит к повреждению или полному разрушению двигательных нейронов. При развитии тяжелых форм заболевания в процесс вовлекаются промежуточные ганглии, ганглии задних рогов спинного мозга. В головном мозге поражаются сетчатая формация, ядра мозжечка, что приводит к развитию парезов, параличей скелетных мышц. Кора головного мозга, как правило, не поражается за исключением моторной и премоторной области.

Различают следующие формы полиомиелита:

- 1) абортивная (легкая) – чаще встречается у детей до 1 года;
- 2) инапарантная (скрытая);
- 3) непаралитическая, проявляющаяся серозным менингитом;
- 4) паралитическая, которую делят на спинальную, бульбарную и др. формы в зависимости от локализации очага.

Развитие формы заболевания зависит от инфицирующей дозы вируса, степени его вирулентности. Паралитические формы заболевания могут вызывать вирусы всех 3 типов, но чаще вирус 1-ого типа.

После перенесения любой формы заболевания формируется стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет.

Выделение вируса во внешнюю среду происходит с испражнениями и отделяемым носоглотки с конца инкубационного периода до 40 дней заболевания, а иногда в течение нескольких месяцев.

Механизмы саногенеза определяются вируснейтрализующими антителами и клетками иммунной памяти. Значительную роль в защите от полиомиелита играют Ig A – антитела слизистой кишечника. Дети могут быть резистентными к реинфекции полиовирусом даже при отсутствии у них сывороточных антител, но при наличии секреторных Ig A в высоких титрах.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются носоглоточный смыв, взятый в первые 3 дня болезни, испражнения, взятые в течение 1–2

мес, кровь, спинно-мозговая жидкость. В летальных случаях исследуются спинной мозг, мозжечок, лимфатические узлы, кусочки тонкого кишечника.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Исследуемым материалом производят заражение культуры клеток. Индикацию вируса проводят по ЦПД, проявляющемуся на 5 – 7 день в виде равномерной мелкозернистой деструкции и округлении клеток. Типирование вируса осуществляют в РН методом цветной пробы, РСК, РП в геле при помощи специфических сывороток.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет идентифицировать полиовирус, выявляя специфическую РНК, и дифференцировать патогенные штаммы вируса от вакцинных.

Серологический метод. Для выявления специфических антител в парных сыворотках больных используют РН (метод цветной пробы), РСК, РП в геле, РИФ, ИФА.

Вирусоспецифические IgM, IgG выявляют ИФА. Уровень антител класса IgM в 2 – 8 раз выше, чем титры антител класса IgG. Через 2 недели от начала заболевания уровень IgM – антител достигает максимума, через 2 месяца они исчезают. Титры IgG постепенно возрастают и сохраняются длительное время. Наличие IgM в высоких титрах указывает на наличие инфекции.

Профилактика и лечение. Мероприятия в отношении источника заболевания заключаются в ранней госпитализации больных, установлении карантинных в детских учреждениях, где регистрируются случаи заболевания.

Мероприятия по отношению к механизмам и путям передачи заключаются в соблюдении общесанитарных норм, контроле за водоснабжением, пищевыми продуктами, объектами общественного питания, борьбе с мухами.

Специфическое лечение не разработано. Для лечения применяют человеческий иммуноглобулин, содержащий специфические антитела, проводят симптоматическое лечение и профилактику вторичных бактериальных инфекций.

Специфическая профилактика осуществляется живой и убитой вакцинами. В 1/3 стран мира, включая Россию, используется живая вакцина для перорального применения. Вакцина состоит из аттенуированных штаммов Сэбина вируса полиомиелита 1, 2, 3 типов, полученных на культуре клеток почек зеленых африканских марышек. Плановой вакцинации подлежат дети от 3 мес до 16 лет. Прививки проводятся в 3,4,5,18,24 мес и в 7-8 и 16 лет. Вакцина вызывает формирование специфических антител, защищающих ЦНС от заражения вирусом и индуцирует выработку антител класса Ig A в слизистой оболочке кишечника, создавая местный иммунитет.

Убитая вакцина Солко содержит инактивированный полиовирус 1,2,3 типов, вводится внутримышечно 4 раза в течение 2 лет, ревакцинация проводится через 2-3 года. Вакцина вызывает выработку антител и защищает ЦНС от проникновения возбудителя заболевания, но не препятствует его репродукции в слизистой оболочке тонкого кишечника.

В 80-х годах 20 века ВОЗ была предложена программа по ликвидации полиомиелита во всем мире. Для достижения этой цели необходима вакцинация не менее 85 – 90 % детей и строгое соблюдение установленных сроков вакцинации.

К настоящему времени полиомиелит ликвидирован в России, Америке, Австралии, Европе. Остались очаги инфекции в Африке и Азии. Пока не произошло полной ликвидации инфекции необходимо продолжать вакцинацию детского населения во всех странах.

Вирусы Коксаки

Вирусы Коксаки – серологически разнородная группа энтеровирусов относится к семейству Picornaviridae. Впервые выделены в 1948 г. Г. Долддорфом и Р. Сиклсом в

местечке Коксаки (штат Нью-Йорк, США) из кишечника детей с полиомиелитоподобным заболеванием.

Структура вириона. Вирион имеет размеры 28 нм и характерную для всех энтеровирусов анатомию.

Культивирование. Некоторые вирусы Коксаки А и все вирусы Коксаки В репродуцируются в культурах клеток человека, почек обезьян, перевиваемых культурах, вызывая ЦПД, характерное для всех пикорнавирусов.

Патогенность для животных. Вирусы Коксаки патогенны для мышей сосунков, сирийских хомячков, хлопковых крыс в возрасте 1-7 дней. Некоторые типы вируса Коксаки А способны поражать взрослых мышей, хлопковых крыс, обезьян. Вирусы Коксаки А у новорожденных мышей вызывают миозит, некроз мышц, Коксаки В поражают ЦНС мышей с развитием спастических параличей.

Антигенная структура. Все вирусы Коксаки имеют общий комплементсвязывающий антиген и различаются по типоспецифическому антигену. По структуре этого антигена вирусы разделены на 2 группы А, В и 29 серотипов. К группе А отнесены 23, к группе В 6 серотипов. Некоторые серотипы вирусов Коксаки А и В обладают гемагглютинирующей активностью. Разные типы могут быть дифференцированы в РН, РСК.

Патогенез. Источник заболевания – больные с любой формой заболевания, носители.

Механизмы передачи – фекально-оральный, контактный. Пути передачи – пищевой, контактно-бытовой, прямой и непрямой контакт. При эпидемиях возможны аспирационный (воздушно-капельный путь) и вертикальный (трансплацентарный путь) механизмы передачи.

Входные ворота – эпителий слизистой оболочки, лимфоидные ткани глотки, тонкого кишечника.

На входных воротах происходит первичное размножение и накопление вируса. Далее он проникает в кровь. Наблюдается вирусемия и генерализация процесса. Вирус вторично размножается в органах к тканям которых он тропен. Развитие заболевания зависит от количества и вирулентности вируса, его тканевого тропизма.

Проявления инфекции могут быть многообразны и протекают как самостоятельные заболевания.

Вирус может вызывать лихорадку неясного генеза, ангины, развитие тяжелых поражений, таких как пузырчатка ротовой полости и конечностей, перикардиты, миокардиты, гемаррагические конъюнктивиты, полиомиелитоподобные заболевания. Острые кишечные заболевания вызывают только вирусы группы А.

Восприимчивость к вирусам Коксаки высокая, особенно у детей.

В результате перенесенного заболевания формируется типоспецифический стойкий приобретенный иммунитет.

Выделение вируса во внешнюю среду происходит с испражнениями

Механизмы саногенеза определяются вируснейтрализующими антителами.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются носоглоточные смывы, кишечное содержимое, реже кровь, ликвор. В летальных случаях – кусочки ткани из органов.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Исследуемым материалом заражают культуру клеток. Идентификацию вирусов Коксаки осуществляют в РСК, РН, ИФА с поливалентными сыворотками, типирование - с типовыми сыворотками.

Исследуемым материалом внутримышечно или интрацеребрально заражают мышей сосунков. Гибель животных наступает при инфекции Коксаки А на 7 – 8 сут, Коксаки В – на 5 – 14 сут, идентификацию вирусов проводят серологическими реакциями.

Серологический метод. Для выявления антител в парных сыворотках больных используют РСК, РН, ИФА, реакцию преципитации. Гемагглютинирующие варианты вируса выявляют в РТГА.

Профилактика и лечение. Мероприятия в отношении источника заболевания – ранняя диагностика и лечение, установление карантинных мест в местах регистрации случаев заболевания.

Мероприятия в отношении к механизмам и путям передачи заключаются в повышении санитарной культуры населения, осуществлении общесанитарных мероприятий.

Специфическое лечение и профилактика не разработаны. Для лечения применяется человеческий иммуноглобулин, содержащий специфические антитела к энтеровирусам, а также проводится симптоматическое лечение.

Вирусы ЕСНО

В 1951 г из кишечника больных были выделены энтеровирусы, отличающиеся от других представителей этой группы отсутствием патогенности для обезьян и новорожденных мышей. В связи с трудностями систематики вирус был назван ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphans) – кишечные цитопатогенные человеческие сиротские (т.е. не классифицированные) вирусы.

Структура вириона. Такая же как и у других энтеровирусов.

Культивирование. Вирусы ЕСНО репродуцируются в первичных культурах клеток почек обезьян, перевиваемых клетках амниона человека вызывая ЦПД.

Антигенная структура. По структуре типоспецифического антигена выделяют 32 серовара вируса, из которых 10 характеризуются гемагглютинирующей активностью.

Патогенность для животных. Вирус не патогенен для животных, за исключением серовара 9.

Патогенез. Источником заболевания является больной, вирусоноситель.

Механизмы передачи фекально-оральный, аспирационный. Пути передачи пищевой, водный, контактно-бытовой и воздушно-капельный.

Входные ворота – слизистые оболочки носа, глотки, тонкого кишечника. Вирус размножается в эпителиальных клетках и лимфоидной ткани входных ворот, проникает в лимфу, затем в кровь. Происходит генерализация процесса и поражение многих органов и тканей. Проявление инфекции могут быть разнообразны. Вирус вызывает респираторные заболевания, лихорадочные заболевания с сыпью или без сыпи, септические менингиты. Некоторые серотипы вируса вызывают воспаление поперечно – полосатых мышц, проявляющиеся миолгиями, миокардитами. Возможны поражения кишечника, паренхиматозных органов. При поражениях кишечника определяется катаральный энтерит. Развитие заболевания по полиомиелитоподобному типу приводит к появлению восходящих параличей и энцефалитов.

Восприимчивость к вирусам ЕСНО высокая, особенно у детей до 10 лет.

Выделение вируса во внешнюю среду происходит с испражнениями.

Механизмы саногенеза определяются вируснейтрализующими антителами.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются носоглоточные смывы, испражнения, реже кровь, ликвор. В летальных случаях – кусочки ткани из органов.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Исследуемым материалом заражают культуру клеток. Идентификацию вирусов Коксаки осуществляют в РСК, РН, ИФА.

Серологический метод. Для выявления антител в парных сыворотках больных используют РСК, РН, ИФА, реакцию преципитации.

Профилактика и лечение. Мероприятия в отношении источника заболевания – ранняя диагностика, лечение, установление карантинных мест в местах регистрации случаев заболевания.

Мероприятия в отношении к механизмам и путям передачи заключаются в повышении санитарной культуры населения, осуществлении общесанитарных мероприятий.

Специфическое лечение и профилактика не разработаны. Для лечения применяется человеческий иммуноглобулин, содержащий антитела к энтеровирусам, а также проводится симптоматическое лечение.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Human immunodeficiency virus (HIV)

Возбудитель ВИЧ-инфекции – лимфотропный вирус, относится к семейству Retroviridae рода Lentivirus.

Структура вириона. Вирион ВИЧ окружен двойной липидной оболочкой, пронизанной гликопротеинами, имеет сферическую форму, диаметр 100–140 нм. Липидная оболочка происходит из мембраны клетки хозяина, в которой репродуцируется вирус. Гликопротеиновая молекула (gp 160), имеет массу 160 кДа и состоит из 2 субъединиц: gp 120, находящейся на поверхности вириона, и gp 41, пронизывающей его липидную оболочку. Сердцевина вируса имеет форму усеченного конуса и состоит из капсидных белков p24 и p25, ряда матриксных белков (p6, p7) и белков протеазы (p10, p11). В состав вириона входит также фермент эндонуклеаза – p31.

Генетический материал вируса представлен двумя идентичными молекулами +РНК (7900-9800 п.н.). В составе нуклеокапсида есть молекула обратной транскриптазы (ревертазы), благодаря действию которой, РНК вируса служит матрицей для синтеза ДНК, способной интегрироваться в хромосому клетки хозяина, создавая условия для пожизненного вирусоносительства. Таким образом, геном ВИЧ может существовать в виде геномной РНК вирионов и в виде ДНК, интегрированной в хромосому клетки хозяина (в форме провируса). Геномная РНК ВИЧ содержит 3 структурных (gag, pol, env) и 7 регуляторных и функциональных генов (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx). Ген gag (от англ. group antigen – групповой антиген) кодирует матриксные, капсидные, нуклеокапсидные протеины и белки протеазы). Ген pol (от англ. polymerase – полимеразы) кодирует обратную транскриптазу. Ген env (от англ. envelope – оболочка) кодирует поверхностный белок gp 120 и трансмембранный gp 41. Функциональные гены выполняют регуляторные функции (reg, tat, nef) и обеспечивают осуществление процессов репродукции и участие вируса в инфекционном процессе (vif, vpu, vpr, vpx).

Культивирование. Вирус культивируется в первичных культурах мононуклеарных клеток и Т- лимфоцитов. К ВИЧ чувствительны только шимпанзе.

Антигенные свойства. Известны два типа вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-1 встречается в Африке, Европе и Америке, ВИЧ-2 — в основном в странах Западной Африки. Эти вирусы отличаются друг от друга и по антигенной структуре. Организация генома, морфология этих вирусов сходны. Отличия в молекулярном строении этих возбудителей не меняют основных черт патогенеза заболевания.

ВИЧ-1, как наиболее распространенный в силу своей изменчивости имеет не менее 10 генотипов: А, В, С, D, Е и т.д., отличающихся между собой по аминокислотному составу белков. В настоящее время ВИЧ-1 делят на 3 группы: М, N, О. Большинство изолятов относятся к группе М, в которой выделяют 10 подтипов. В России доминирует подтип А.

Патогенез. Источником инфекции являются больной человек и вирусоноситель. Наибольшее количество вируса содержится в сперме (до 80%), крови (10%), спинномозговой жидкости. Механизмы передачи – искусственный (гемоконтактный), контактный, вертикальный; пути передачи – парентеральный, половой,

трансплацентарный. Заражение происходит половым путем, через кровь и её препараты при переливании инфицированной крови, использовании медицинских инструментов, контаминированных кровью больного. Передача также осуществляется «вертикально» – от матери к плоду, во время родов и после родов ребенка..

Попав в кровь любым из перечисленных путей, ВИЧ некоторое время циркулирует в свободном состоянии, а затем адсорбируется на чувствительных клетках, среди которых находятся лимфоциты, макрофаги, моноциты, тимоциты и другие клетки, имеющие на поверхности рецепторы CD4. Данные рецепторы взаимодействуют с оболочечным белком gp120 ВИЧ. При помощи gp41 происходит слияние вируса и мембраны клетки. После проникновения вируса в клетку происходит его депротеинизация до РНК, и на ней с помощью обратной транскриптазы образуется двухцепочечная ДНК-копия. Последняя при помощи фермента эндонуклеазы проникает в ядро клетки и встраивается в хромосому. Это обуславливает персистенцию вирусной ДНК в моноцитах, макрофагах и превращает эти клетки в пожизненный резервуар вируса в организме.

Под влиянием различных факторов (антигены, цитокины, образующиеся при заражении Т-лимфоцитов другими вирусами – герпеса, гепатита В, цитомегалии) провирус может активизироваться. В результате запускается синтез РНК вируса, трансляция и формирование вирусных белков. Затем жизненный цикл ВИЧ завершается сборкой, созреванием и высвобождением путем почкования вновь образованных вирионов.

В результате репродукции вируса в различных клетках происходит накопление его в органах и тканях, что сопровождается появлением ВИЧ в крови, сперме, лимфе, слезной жидкости, моче, секрете потовых желез, кале, содержимом урогенитального тракта, грудном молоке, гное при воспалительных процессах.

В основе большинства клинических форм ВИЧ-инфекции лежит постепенное снижение числа Т-4-лимфоцитов и нарушение соотношения Т-4/Т-8 клеток. Во-первых, при выходе большого количества вновь синтезированных вирионов у Т-хелперов разрушается мембрана и они гибнут. Во-вторых, Т-киллеры разрушают Т-клетки, инфицированные вирусом или несущие на себе адсорбированные молекулы gp120. Вследствие массовой гибели Т-хелперов происходит снижение экспрессии мембранных рецепторов у В-лимфоцитов к интерлейкину-2, нарушается синтез различных интерлейкинов (факторов роста и дифференцировки В-лимфоцитов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и др.), подавляется специфическая и неспецифическая цитотоксичность естественных киллеров и моноцитов, нарушается продукция комплемента. Из-за структурного и антигенного сходства gp120 с рецепторами некоторых эпителиальных клеток организма происходит синтез антирецепторных антител с широким спектром действия, способных блокировать различные клеточные рецепторы и осложнять течение болезни аутоиммунными процессами. Все эти явления приводят к дисфункции иммунной системы. У больных нарушается способность к формированию первичного иммунного ответа при возникновении вторичных (индикаторных для СПИД) инфекций. К возбудителям таких вторичных инфекций относятся вирусы (герпеса, цитомегалии, паповавирусы и др.), бактерии (микобактерии, сальмонеллы), грибы (родов кандиды, криптококкус, аспергиллус), простейшие (родов пневмоцистис, токсоплазма, лямблия). Развиваются злокачественные опухоли: саркома Капоши, карцинома (включая рак кожи), В-клеточная лимфома. В макрофагах и моноцитах вирус может сохраняться длительное время, поэтому они служат резервуаром и распространителем его в организме. Инфицированным макрофагам принадлежит основная роль в заносе ВИЧ в ЦНС и ее поражении, что проявляется у больных в виде деменции. Таким образом, для людей, пораженных ВИЧ-инфекцией, характерны 3 группы заболеваний: оппортунистические инфекции, опухолевые болезни и церебральные поражения.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются кровь, сперма и другие биологические жидкости организма больного.

Вирусоскопический метод не применяется.

Вирусологический метод. Вирус культивируется в клеточных линиях из лимфоидных тканей человека. При наличии ВИЧ в культуре обнаруживаются гигантские многоядерные клетки, при высокой репродукции вируса может проявляться слабое цитопатическое действие.

Применяют также ПЦР, способную выявлять ВИЧ в инкубационном и раннем клиническом периоде заболевания. ПЦР используют также для определения стадии ВИЧ-инфекции, назначения и контроля противоретровирусной терапии.

Серологический метод основан на выявлении специфических антител в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, при котором в качестве антигена используют рекомбинантные белки вируса. Для подтверждения диагноза определяют антитела к белкам gp41, gp120, gp160, p24 у ВИЧ-1 и антитела к белкам gp36, gp105, gp140 у ВИЧ-2. При наличии антител применяют метод иммуноблоттинга, основанный на специфическом взаимодействии сывороток с электрофоретически разделенными белками вируса.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика заболевания не разработана. Для лечения применяются ингибиторы обратной транскриптазы, действующие в активированных клетках (производные тимидина – азидотимидин и фосфазид), однако полного излечения они не дают.

Вирусы гепатитов

Причиной развития вирусных гепатитов является группа вирусов, которые принято обозначать буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, F. Несмотря на то, что эти вирусы относятся к разным семействам, объединяет их одно свойство – способность избирательно поражать клетки печени и вызывать острый гепатит. Выраженность заболевания может варьировать от бессимптомного инфицирования до тяжелых угрожающих жизни состояний (фульминантных форм). Вспышки инфекции могут быть спорадическими и приобретать характер эпидемий. Кроме того, для гепатитов А и Е характерен фекально-оральный механизм передачи, для остальных – парентеральный.

Вирус гепатита А

Вирус гепатита А (HAV – Hepatitis A virus) является причиной острого гепатита А. Согласно современной классификации HAV относится к семейству Picornaviridae, роду Hepatovirus.

Структура вириона. HAV представляет собой мелкие икосаэдральные частицы диаметром 27-30 нм, внутри которых содержится однонитевая линейная +РНК. Вирусный геном состоит приблизительно из 7500 нуклеотидных оснований, которые кодируют структурные белки (VP1-VP4) и несколько неструктурных. Структурные белки образуют капсид вируса, состоящий из 32 капсомеров. Неструктурные белки представляют собой ферменты – протеазы, транскриптаза, РНК-полимераза и VPg – белок, связанный с РНК и принимающий участие в инициации трансляции вирусного генома.

Антигенные свойства. Капсидные белки составляют один вирусспецифический антиген (HAAg). HAV включает 7 генотипов, имеющих единый серотип HAAg, поэтому генотипирование может иметь только эпидемиологическое значение.

Культивирование. Из всех вирусов гепатита только HAV можно культивировать *in vitro* в первичных и перевиваемых монослойных линиях культур клеток человека и обезьян, при этом имеет место длительный инкубационный период (до 4-10 недель) при первичных пассажах и отсутствие ЦПД. Для моделирования инфекционного процесса используют чувствительных животных – шимпанзе и мармозетов.

Резистентность. HAV отличается от других энтеровирусов более высокой устойчивостью к действию физических и химических факторов. Вирус частично

инактивируется при нагревании до 60°C в течение 1 ч, при 100°C разрушается в течении 5 мин, чувствителен к формалину и УФ-излучению.

Патогенез. Гепатит А – антропонозная инфекция – источником заражения является человек с выраженной или стертой формой заболевания. Большая роль в поддержании эпидемического процесса отводится больным атипичными (стертыми, безжелтушными, субклиническими) формами гепатита А, которые часто являются нераспознанными источниками инфекции и могут составлять до 90%.

Наибольшую опасность для окружающих представляют больные в конце инкубационного и на протяжении преджелтушного периода, когда вирус выделяется в большом количестве с фекалиями.

Гепатит А – широко распространенная инфекция и лидирует среди всех вирусных гепатитов. При этом уровень заболеваемости зависит от санитарно-гигиенических условий и культурного уровня населения. В регионах с низким санитарным уровнем инфицирование происходит в первые годы жизни и протекает, как правило, бессимптомно. Таким образом, к 30 - 40 годам 70 - 99% индивидуумов в популяции становятся серопозитивными по антителам к НАV. Инфицирование детей первого года жизни вирусом гепатита А происходит крайне редко, по причине наличия трансплацентарного иммунитета, характера питания и др.

Возбудитель гепатита А передается алиментарным, водным и контактно-бытовым путем, механизм передачи фекально-оральный. Факторами передачи выступают вода, пищевые продукты, предметы обихода, игрушки. Причиной развития гепатита А может стать зараженная вирусом гепатита А кровь, но непродолжительный период вiremии (от нескольких часов до нескольких дней) делает этот путь инфицирования крайне редким. НАV не способен преодолевать трансплацентарный барьер, а потому не передается вертикальным путем. Для гепатита А характерна сезонность: начало заболеваемости приходится на июль-август, пик отмечается в октябре-ноябре.

До сих пор многие вопросы патогенеза этого заболевания остаются не разрешенными, но большинство исследователей склоняются к мнению о том, что проникая в желудочно-кишечный тракт, вирус гепатита А по воротной вене транспортируется в печень. После проникновения вируса в клетку путем рецепторного эндоцитоза, начинается его репродукция. Репродукция вируса происходит в цитоплазме гепатоцита и приводит к развитию синдрома цитолиза, который проявляется в нарушении целостности биологических мембран клеток и выходе их содержимого. Это в свою очередь, сопровождается появлением в сыворотке крови маркеров повреждения (ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и др. активностью), вирусемией и выделением вируса с желчью в кишечник. В печени нарушаются все виды обмена, синтеза, страдает функция детоксикации. Гибель печеночных клеток при гепатите А обусловлена не только прямым повреждающим действием НАV, но и опосредована иммунологически – связана с действием сенсibilизированных цитотоксических Т-лимфоцитов.

Длительность инкубационного периода при НАV составляет 7–50 дней (чаще 15–30 дней), это время соответствует периоду скрытой репликации вируса, накоплению сывороточных маркеров и выделению вируса. Для продромального периода (от нескольких дней до 2-3 недель) характерно острое начало, появление симптомов интоксикации. Максимальная концентрация вирусного антигена в крови отмечается в начале этого периода. Снижение концентрации вируса в крови и появление желтухи соответствует периоду разгара (7–10 дней). Симптомы интоксикации стихают, появляется желтушность склер, слизистой полости рта, кожи лица, туловища, конечностей. Отмечается увеличение печени, реже селезенки. Период реконвалесценции сопровождается нормализацией размеров печени и восстановлением ее функционального состояния и полным освобождением от НАV.

Механизмы саногенеза. Для НАV, как и для любой вирусной инфекции характерен смешанный тип иммунного ответа – Th1/Th2. Синтез противовирусных антител направлен на нейтрализацию свободного вируса. Инфицированные вирусом клетки уничтожаются посредством Т-зависимого цитолиза.

Микробиологическая диагностика. Ведущими методами диагностики являются вирусоскопический и серологический. В качестве материала для исследования используют сыворотку крови и фекалии.

Вирусоскопический метод. Для обнаружения вируса в экстракте фекалий используют методику иммунной электронной микроскопии (ИЭМ). Однако с нарастанием клинических симптомов, вероятность обнаружения вируса резко снижается.

Вирусологический метод. Содержание вирусного антигена в фекалиях максимально в конце инкубационного периода и в продроме. С целью обнаружения вирусного антигена на этом этапе используют ИФА и РИА. В связи с цикличностью выделения вируса фекалии исследуют три дня подряд. Наличие вирусной РНК у больных гепатитом А в сыворотке крови, фекалиях, слюне и моче позволяет определить ПЦР.

Серологический метод. С помощью РИА или ИФА выявляют антитела классов IgM и IgG в сыворотке крови. Циркуляция в сыворотке крови IgM анти-НАAg отмечается с начала инкубационного периода и продолжается на протяжении 6-8 месяцев. IgG анти-НАAg сохраняются в течении многих лет. Поэтому на всех этапах болезни определяют IgM анти-НАAg, а для ретроспективной диагностики имеет значение увеличение титра антител IgG анти-НАAg.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика складывается из противоэпидемического надзора (ограничение водного пути распространения инфекции, обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, пищевыми продуктами) и комплекса мероприятий, направленных на повышение санитарной культуры населения.

Специфическая профилактика гепатита А на территории Российской Федерации осуществляется вакцинами, содержащими инактивированный формалином вирус, адсорбированный на гидроокиси алюминия – Геп-А-ин-Вак (Россия), Аваксим (Франция), Хаврикс (Великобритания), Вакта (США). В качестве иммунопрофилактики по эпидемическим показаниям вводят иммуноглобулин человека нормальный.

Вирус гепатита В

Вирус гепатита В (Hepatitis B virus – HBV) является причиной развития гепатита В. Это наиболее опасная нозологическая форма из всех форм вирусных гепатитов. Около 5–10% больных становятся хроническими носителями вируса, что в свою очередь может приводить к развитию таких осложнений как цирроз печени и первичная гепатоцеллюлярная карцинома. Возбудитель относится к семейству *Hepadnaviridae* и является единственным представителем рода *Orthohepadnavirus*.

Структура вириона. Вирус HBV (частица Дейна) – сферическое образование размером 40-45 нм, состоящее из нуклеокапсида, в центре которого располагается геном, и внешней липопротеиновой оболочки. В крови зараженных людей также присутствуют неполноценные вирусные частицы сферической или продолговатой формы, лишенные внутренней структуры. Геном HBV представлен двумя кольцевыми ковалентно незамкнутыми нитями ДНК. Плюс-нить нестроена и короче минус-нити на 20-30%. После проникновения вируса в гепатоцит плюс-нить достраивается с помощью вирусной ДНК-полимеразы. Четыре частично перекрывающиеся рамки считывания (гены) кодируют синтез антигенов оболочки (pre-s1, pre-s2, S), главного белка нуклеокапсида (pre-c, C), полимеразы (ген Р) и протеина Х (ген Х). Увеличение генетической емкости небольшого вирусного генома (3200 нуклеотидов) происходит за счет транскрипции с перекрывающихся областей ДНК и сдвига рамок трансляции мРНК-транскриптов.

Культивирование. HBV культивируется в инфицированных им же клетках первичной гепатомы. Чувствительными животными к HBV являются шимпанзе.

Резистентность. Вирус устойчив к высоким и низким температурам, действию химических факторов, ультрафиолетовому облучению. При 100°C вирус погибает в течение 10 мин, при комнатной температуре сохраняется 3–6 мес. 1-2% раствор хлорамина оказывает губительное действие через 2 часа.

Антигенные свойства. В составе HBV выделяют следующие антигены: HBsAg, HBcAg, HBeAg, HBxAg и HBpol.

Поверхностный HBsAg обеспечивает адсорбцию вируса на гепатоцитах. Собственно HBsAg состоит из белков S (small), M (middle), L (large). Ген s кодирует HBsAg-S, который является главным оболочечным антигеном. Экспрессия s гена и прилежащих к нему участков pre-s1 и pre-s2 обеспечивает синтез HBsAg-M и HBsAg-L, соответственно. HBsAg является протективным антигеном, синтезируется и в большом количестве определяется в крови как в составе частиц Дейна так и неполноценных вирусных частиц.

HBcAg – кор-антиген (сердцевинный, от англ. core-сердцевина), кодируется с-геном. В кровь не поступает и не определяется в свободном состоянии. Обнаруживается в составе клеточных мембран в комплексе с HLA-I.

HBeAg (от англ. Envelope-оболочка) – определяется в крови при активной вирусной репликации, в состав вириона не входит, а является продуктом протеолиза кор-антигена, встроенного в клеточные мембраны.

HBxAg – продукт х-гена - неструктурный белок, влияет не только на репликацию самого вируса гепатита В, но может активировать репликацию других вирусов, например ВИЧ и HTLV-1 (англ. Human T-lymphotropic virus type I – возбудитель злокачественного Т-лейкоза). Это имеет значение при ко- и суперинфекции больных с ВИЧ, так как усугубляет тяжесть заболевания. При хронической форме гепатита часто определяется в составе мембран гепатоцитов, активируя клеточные онкогены, индуцирует злокачественное перерождение HBV-инфицированных клеток.

HBpol – полимеразы, входит в состав сердцевины вируса, работает как ДНК-полимераза, обратная транскриптаза и РНК-аза.

Патогенез. HBV – типичная антропонозная инфекция с парентеральным механизмом передачи (возбудитель проникает в кровь через поврежденную кожу и слизистые оболочки). Источником инфекции могут быть больные острым и хроническим HBV, а также носители. Основным резервуаром являются нераспознанные вирусоносители. Наибольшую опасность, даже в ничтожных количествах – 0,0001 мл, представляет инфицированная вирусом кровь. Реальную угрозу заражения представляют также сперма, грудное молоко, слюна.

Механизмы передачи – искусственный (гемоконтактный), контактный, вертикальный. Пути передачи – парентеральный, непрямой контакт, половой, трансплацентарный, интранатальный. Инфицирование может происходить при реализации искусственных путей (медицинские манипуляции и косметические процедуры, связанные с нарушением целостности кожных и слизистых покровов) и естественных (половые контакты, бытовое инфицирование при пользовании общими туалетными принадлежностями и вертикальная передача). Вертикальная передача вируса имеет место в том случае, если мать является носителем вируса или больна HBV в третьем триместре беременности. В 5–10% случаев происходит трансплацентарная передача вируса, при этом риск инфицирования резко возрастает, если в крови выявляется HBeAg. Наиболее часто заражение происходит во время родов путем контаминации мацерированных кожных покровов и слизистых оболочек плода кровьюсодержащими околоплодными водами, либо при прохождении новорожденного через родовые пути.

Проникновение HBV в кровь означает инфицирование. В большинстве случаев инфекция протекает по типу бессимптомной, примерно у 10% развивается острый гепатит, который чаще всего заканчивается выздоровлением. Тем не менее, у 10% всех инфицированных людей формируется хроническая инфекция (если HBsAg сохраняется в сыворотке на протяжении 6 мес и более).

Адсорбция HBV на мембране гепатоцитов происходит в результате взаимодействия специального альбуминсвязывающего лиганда – P31, имеющегося в составе HBsAg, и аналогичного рецептора (полиальбумина) на поверхности печеночных клеток. После проникновения вируса в клетку начинается либо процесс репликации вируса (репликативная инфекция), с развитием острого или хронического гепатита, либо происходит встраивание вируса в геном гепатоцита (интегративная инфекция), приводящее к формированию вирусоносительства (рис. 5).

После проникновения в гепатоцит вирус в составе нуклеокапсида транспортируется в ядро клетки. Процесс репликации начинается с обратной транскрипции по схеме ДНК→РНК→ДНК. Достраивание дефектной вирусной ДНК происходит еще во время движения нуклеокапсида по цитоплазме, с помощью вирусной ДНК-полимеразы. В ядре гепатоцита ДНК вируса представляет собой уже ковалентно замкнутую кольцевую структуру и служит матрицей для транскрипции, на ее основе, с помощью клеточной РНК-полимеразы, синтезируется полная РНК-копия (прегеномная РНК) и короткие нити РНК. Транскрипты переносятся в цитоплазму, где выполняют роль мРНК. Прегеномная РНК попадает в капсид с вирусной ДНК-полимеразой, где происходит обратная транскрипция, прегеномная РНК разрушается и синтезируется дефектная нить ДНК. Трансляция коротких нитей РНК в цитоплазме обеспечивает синтез вирусных белков.

Достраивание дефектной нити ДНК, процесс обратной транскрипции, разрушение РНК и синтез новой дефектной ДНК протекают под действием одной и той же вирионной полимеразы, чем объясняется высокая мутационная изменчивость HBV.

В результате мутаций появляются мутантные штаммы HBV (идентифицировано более 60 штаммов). У некоторых штаммов изменения касаются свойства самого вируса или его антигенов, что, несомненно, влияет на особенность течения инфекционного процесса, а также на эффективность проводимой терапии и вакцинопрофилактики. Так, например, мутации по S-гену приводят к изменению пространственной структуры HBsAg, вследствие чего осложняется диагностика данного заболевания, и формируются вакцинорезистентные штаммы. У больных хроническим гепатитом наиболее часто мутации происходят в Pre-Core-зоне. В результате чего прекращается синтез HBeAg, а это в свою очередь, влияет на клиническую картину гепатита и снижает эффективность интерферонотерапии. Отсутствие HBeAg обеспечивает иммунную гибель гепатоцитов с экспрессированным на их мембране HBcAg. Мутанты по P-гену обеспечивают резистентность вируса к некоторым препаратам, используемым для лечения. Изменения в X-гене представляют значительный интерес, так как X-белок играет определенную роль в канцерогенезе.

Помимо гепатоцитов репликация может происходить в клетках почек, поджелудочной железы, костного мозга, лимфоцитах, но не так интенсивно.

При реализации интегративного типа инфекции сначала достраивается плюс-нить ДНК, затем двуцепочечная структура превращается в линейную и включается в состав генома клетки. В таком виде провирус может существовать очень долго (иногда пожизненно). При этом информация о синтезе HBsAg может считываться и HBsAg выделяется в кровь в большом количестве.

С интеграцией вируса связывают развитие гепатоцеллюлярной карциномы, так как при этом процессе возникают хромосомные делеции и транслокации, влияющие на рост и дифференцировку клеток. В гепатоците вирус может находиться одновременно и в интегративной форме, и в репликативной.

Патогенез заболевания определяется не столько характером взаимоотношений вируса с клеткой, сколько механизмами иммунного ответа, направленного на нейтрализацию и элиминацию инфекта. Экспрессия вирусных антигенов на мембране гепатоцитов приводит к запуску клеточных реакций иммунитета, в результате которых наблюдается гибель инфицированных клеток. Адекватность иммунного ответа и обширность зоны поражения печеночных клеток во многом будут определять

клиническую форму болезни (острая, хроническая, фульминантная). Вирусные антигены, проникающие в кровь в ходе репликации и (или) интеграции вируса, а также вследствие гибели гепатоцитов индуцируют синтез специфических антител. Последние накапливаясь в крови и связываясь с антигенами вируса, образуют иммунные комплексы. Циркуляция последних в крови нередко сопровождается развитием гломерулонефрита, артрита, кожных высыпаний и т.д.

Длительность инкубационного периода при HBV в среднем составляет 60-180 дней и характеризуется отсутствием клинических проявлений. В конце инкубации обнаруживаются HBsAg, HBeAg и IgM к HBcAg. Продромальный период с признаками общей интоксикации сменяется желтушным периодом (разгар заболевания). Степень выраженности желтухи зависит от тяжести заболевания. В это время в крови больных кроме HBsAg, HBeAg и IgM к HBcAg можно обнаружить IgG к HBcAg. Отмечается повышенная сенсibilизация Т-лимфоцитов к HBsAg и печеночному липопротеину. Период реконвалесценции знаменуется исчезновением из циркуляции HBsAg, HBeAg и появлением IgG к HBcAg и HBeAg.

Механизмы саногенеза направлены на элиминацию пораженных гепатоцитов и нейтрализацию вирусных антигенов, что обеспечивается действием сенсibilизированных Т-лимфоцитов и специфических антител.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является кровь.

Вирусоскопический метод не используется в практических лабораториях, так как является дорогостоящим и неинформативным.

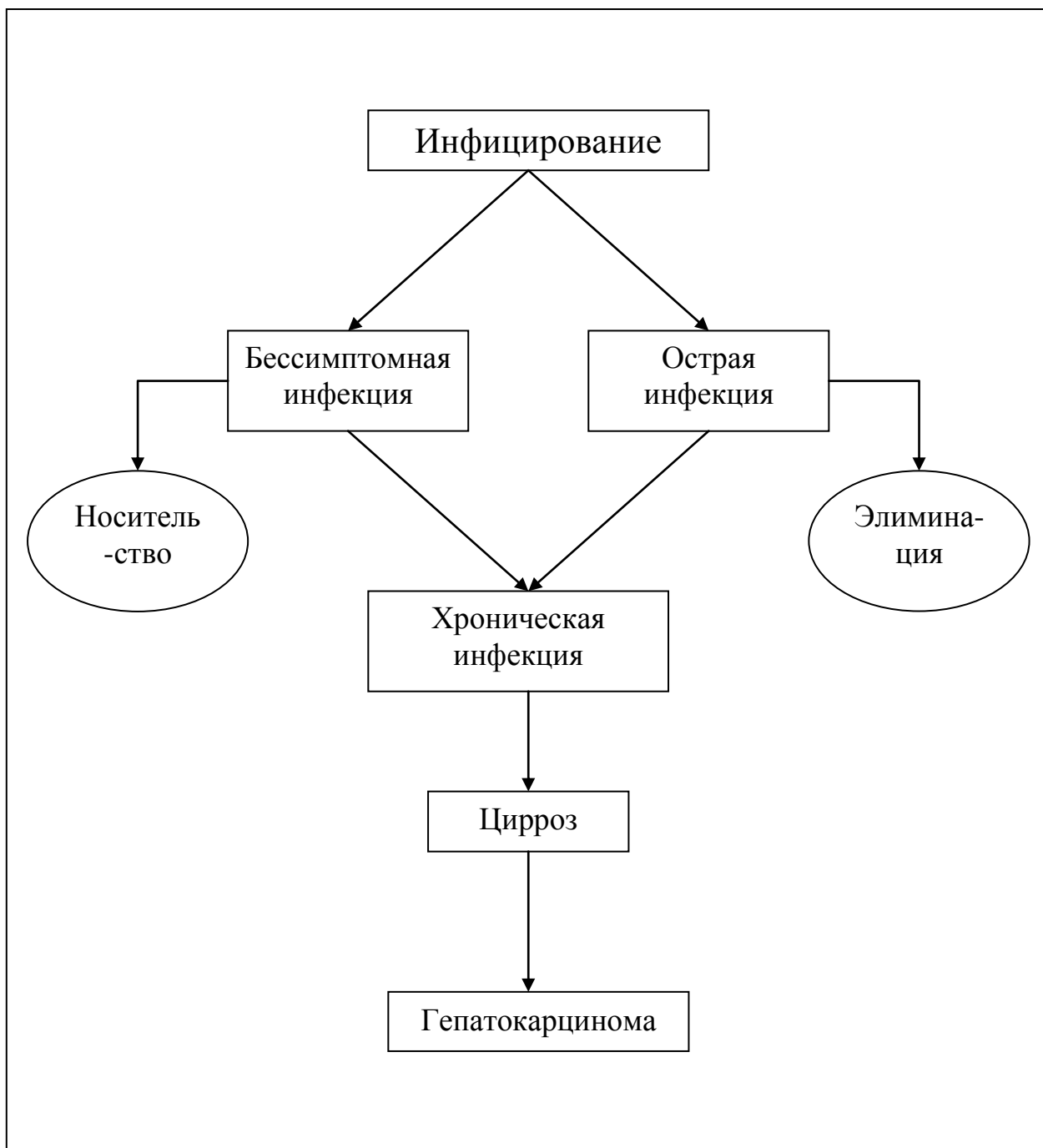


Рис. 5. Варианты развития инфекционного процесса при гепатите В.

Вирусологический метод. Антигены вируса – HBsAg и HBeAg определяются в крови зараженных людей. HBsAg является основным серологическим маркером гепатита В, и может быть обнаружен уже на 3-5 неделе от момента инфицирования.

Наиболее часто для выявления вирусных антигенов используют ИФА, применение РИА ограничено из-за радиоактивной безопасности.

Абсолютным маркером инфекции является ДНК вируса, которая определяется с помощью ПЦР.

Серологический метод подразумевает определение в сыворотке больного специфических антител к антигенам HBV.

Наличие антител к HBsAg, HBcAg и HBeAg определяют с помощью ИФА. Выявление маркеров в разные сроки заболевания и их сочетание позволяет получить

информацию о динамике инфекционного процесса, взаимоотношениях вируса и хозяина (табл. 24).

Профилактика и лечение. Для неспецифической профилактики имеет большое значение выявление потенциальных источников инфекции среди доноров крови, поэтому все категории доноров подлежат обязательному обследованию на наличие в крови HBsAg. Кроме того, введена обязательная шестимесечная карантинизация донорской плазмы с повторным обследованием донора перед выдачей плазмы в ЛПУ.

Мероприятиями, направленными на разрыв путей передачи является обеспечение ЛПУ лабораторным и медицинским инструментарием одноразового пользования, усиление дезинфекционно-стерилизационного режима, контроль за дезинфекцией и стерилизацией различного лечебно-диагностического оборудования.

Таблица 24

Серологические маркеры HBV и их значение

| Интерпретация результатов | HBsAg | Анти HBs | антиHBc | | HBeAg | Анти HBe | ДНК HBV |
|---|-------|----------|---------|-----|-------|----------|---------|
| | | | IgM | IgG | | | |
| Активная репликация HBV | + | - | + | + | + | - | + |
| Фаза серологического «окна» острого HBV | - | - | + | + | - | - | - |
| Разрешившийся острый HBV | + | - | + | + | - | +/- | - |
| Носительство HBV | + | - | - | + | - | +/- | - |
| Иммунитет после перенесенного HBV | - | + | - | + | - | +/- | - |
| Иммунитет после вакцинации | - | + | - | - | - | - | - |

С целью специфической профилактики в настоящее время используют рекомбинантные вакцины отечественного и импортного производства, содержащие поверхностный антиген вируса гепатита В, продуцируемый дрожжевыми клетками. «Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая» (Россия), «Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная» (Россия), H-B-Vax II (США), Engerix B (Англия), «Эрбибиовак HB» (Куба), «Эувакс В» (Корея), «Шенвак» (Индия). Кроме того, существуют комбинированные вакцины: «Бубо-Кок» (Россия), «Бубо-М» (Россия), «Твинрикс» (Англия) и др. Для экстренной профилактики применяют иммуноглобулин «Комбиотех» и «Гепатект».

Вирус гепатита С

Вирус гепатита С (HCV – Hepatitis C virus) вызывает острое воспаление печени. В большинстве случаев инфицирование вирусом приводит к его персистенции, в результате чего возникает хронический гепатит и его осложнения в виде цирроза или рака печени. HCV является единственным представителем рода *Hepacivirus*, относящегося к семейству *Flaviviridae*.

Структура вириона. Вирус гепатита С – сложный РНК содержащий вирус. Нуклеокапсид имеет сферическую форму диаметром 50 нм. Внутри располагается однонитчатая линейная плюс-РНК. Снаружи вирус покрыт липопротеиновой оболочкой.

Геном вируса составляют 9600 нуклеотидов. В нем выделяют два участка, кодирующих 3 структурных и 7 неструктурных белков.

На концах РНК обнаружены особые зоны, играющие важную роль в репликации вируса, и названные нетранслируемыми участками – UTR. Они обеспечивают восприятие клеточных сигналов, контролируют трансляцию РНК и определяют прямое связывание РНК вируса с рибосомами.

Культивирование. Вирус репродуцируется в культуре клеток аденокарциномы надпочечника человека (SW-13), и в печени шимпанзе. Обладает цитопатическим действием.

Антигенная структура. В составе вириона выделяют три структурных белка – С-белок (Core), E1 и E2. С-белок формирует нуклеокапсид и может находиться в трех формах: p21, p19 и p16. Белки суперкапсида E1 (gp31) и E2 (gp70) – поверхностные гликопротеины участвуют в прикреплении и проникновении вируса в клетку.

Неструктурные белки – NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B – ферменты участвуют в репликации вируса (протеаза, геликаза, полимеразы).

Для HCV характерна высокая генетическая вариабельность. В настоящее время идентифицировано 6 основных генотипов вируса гепатита С и несколько десятков субтипов. Генотипы обозначают арабскими цифрами, а субтипы латинскими буквами: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a и т.д. Наиболее часто в Европе, Северной Америке и Азии встречаются генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. В России доминирует генотип 1b.

Наиболее высокая мутабельность отмечается в участках генома, кодирующего белки E1 и E2. Это приводит к появлению в зараженном организме популяции вирусных частиц (квазивидов), с небольшими различиями в структуре генома. Постоянное изменение антигенной структуры, обеспечивает вирусу ускользание от иммунных реакций организма.

Патогенез. Источником вирусной инфекции являются больные острой и хронической формой. Большая роль в эпидемиологии гепатита С принадлежит людям с бессимптомным течением заболевания. Механизмы передачи – искусственный (гемоконтактный), контактный, вертикальный; пути передачи – парентеральный, непрямой контакт, половой, трансплацентарный. Передается заболевание искусственным (гемотрансфузии, инъекции, инвазивные методы диагностики и лечения) или естественным путем (перинатальное заражение, половые контакты, внутрисемейное распространение). Основную опасность для заражения представляет инфицированная кровь. Несмотря на то, что вирус обнаруживается также в сперме, вагинальном секрете и слюне, половая и перинатальная передачи регистрируется значительно реже. Только у 10% детей, рожденных от HCV-положительных матерей развивается хронический гепатит С. Риск инфицирования существенно повышается при высокой концентрации вируса в крови и при сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также при родовых травмах. Концентрация HCV в слюне невелика для заражения, тем не менее в литературе описан случай заражения при укусе человеком.

Группу повышенного риска составляют лица, практикующие внутривенную наркоманию, беспорядочные половые связи, а также медицинские работники, пациенты, нуждающиеся в гемодиализе или переливаниях крови.

При инфицировании вирус с током крови проникает в клетки печени, где происходит его репликация. Вирус также способен репродуцироваться в мононуклеарах периферической крови и лимфоидной ткани, обуславливая иммунные нарушения у больных хроническим HCV. Решающая роль в адсорбции вируса на гепатоците принадлежит рецептору CD81 и лиганду E2. Высвободившаяся вирусная РНК, является матрицей для синтеза комплементарных промежуточных цепей РНК, на основе которых синтезируются новые плюс-РНК и белки для сборки дочерних вирусов. Разрушение гепатоцитов связывают с прямым цитопатическим действием HCV и иммунным цитолизом, индуцируемым Т-лимфоцитами.

К особенностям гепатита С относят бессимптомное течение инфекции (в 70-80% случаев), отсроченную сероконверсию, склонность к персистенции.

Инкубационный период составляет от 6 недель до 6-12 месяцев. Продромальный период длится до 3 недель, часто сопровождается астенодиспепсическим синдромом и безболезненным увеличением печени. В желтушном периоде отмечают нарастание симптомов интоксикации, повышенное содержание билирубина и сывороточных

трансаминаз. Если желтуха не развивается (у 10-30% инфицированных), то уровень трансаминаз может не изменяться.

В условиях адекватного иммунного ответа наступает реконвалесценция, сопровождающаяся элиминацией вируса из организма (у 20-50% больных), в противном случае развивается хронический гепатит, связанный с персистенцией HCV (рис. 6). Хронизация процесса нередко становится причиной цирроза и злокачественного перерождения клеток печени (гепатокарцинома).

Механизмы саногенеза. Тип иммунного ответа Th1/Th2. Тем не менее, элиминация вируса, в большей степени обеспечивается клеточными цитотоксическими реакциями. Вируснейтрализующие антитела не формируют длительного и напряженного иммунитета. По всей вероятности этому способствует высокая антигенная вариабельность HCV. Так, вируснейтрализующие антитела, синтезирующиеся на первых этапах хронического гепатита уже не оказывают протективного действия в отношении изолятов вируса, полученных от тех же больных в поздние сроки заболевания.

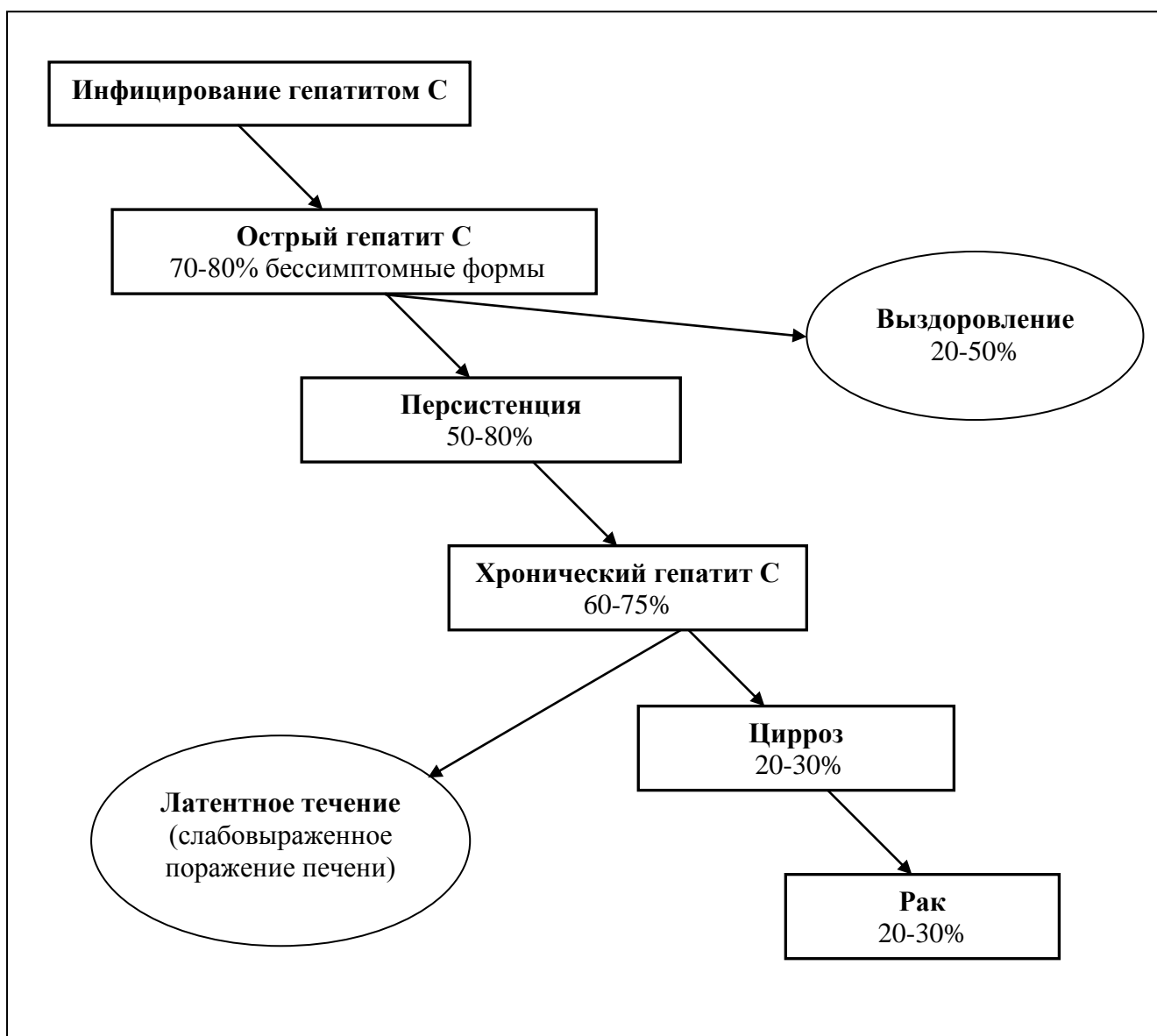


Рис. 6. Варианты взаимоотношений HCV с человеком.

В условиях адекватного иммунного ответа наступает реконвалесценция, сопровождающаяся элиминацией вируса из организма (у 20–50% больных), в противном случае развивается хронический гепатит, связанный с персистенцией HCV (рис. 6).

Хронизация процесса нередко становится причиной цирроза и злокачественного перерождения клеток печени (гепатокарцинома).

Механизмы саногенеза. Тип иммунного ответа Th1/Th2. Тем не менее, элиминация вируса, в большей степени обеспечивается клеточными цитотоксическими реакциями. Вируснейтрализующие антитела не формируют длительного и напряженного иммунитета. По всей вероятности этому способствует высокая антигенная вариабельность HCV. Так, вируснейтрализующие антитела, синтезирующиеся на первых этапах хронического гепатита уже не оказывают протективного действия в отношении изолятов вируса, полученных от тех же больных в поздние сроки заболевания.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является кровь, биоптат печени.

Вирусоскопический метод в диагностике HCV не эффективен, поэтому не применяется.

Вирусологический метод. Для определения вирусной РНК в крови и биоптатах печени в настоящее время используют ПЦР. С помощью ИФА в сыворотке крови инфицированных людей можно обнаружить вирусный Core-Ag, еще до появления специфичных антител. Важное прогностическое и эпидемиологическое значение имеет определение принадлежности вируса к определенному субтипу. С этой целью проводят серотипирование (с помощью ИФА или иммуноблотинга) и генотипирование (используют ПЦР). для мониторинга и прогнозирования эффективности лечения инфекции необходимо количественное определение РНК вируса (с помощью ПЦР).

Серологический метод позволяет обнаружить антитела к HCV только через 20-50 дней после инфицирования. С этой целью применяют ИФА. Первыми появляются антитела к Core-Ag, и неструктурным белкам NS3, NS5. Антитела к неструктурным белкам NS 4 в острой фазе инфекционного процесса не выявляются. Обнаружение IgM при гепатите С не может расцениваться как признак острой инфекции, поскольку эти антитела выявляются у пациентов с хроническим гепатитом и могут выявлять одновременно с IgG.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика заключается в проведении мероприятий направленных на обнаружение источников заражения, раннее распознавание инфекции, ужесточение показаний к переливанию крови. К сожалению, современные тест-системы применяемые для обследования доноров, не обеспечивают 100%-ого выявления маркеров HCV.

Высокая антигенная изменчивость вируса препятствует созданию вакцины против гепатита С.

Гепатит D

Вирус гепатита D (HDV – Hepatitis D virus, дельта-агент) – единственный представитель рода Deltavirus, вызывает поражение клеток печени только в присутствии вируса HBV. Семейство не определено.

Структура вириона. HDV – это сложный вирус, представленный сферической частицей диаметром от 28 до 39 нм. Внешняя оболочка вируса образована белками, кодированными Pre-S1-, Pre-S2- и S-зонами ДНК гепатита В. Она покрывает нуклеокапсид, состоящий из 70 белковых субъединиц, которые окружают однонитевую циклическую РНК с негативной полярностью и емкостью около 1700 нуклеотидов.

Антигенные свойства. Антигенная структура вируса представлена антигеном вируса гепатита В – HBsAg и антигеном вируса гепатита D – HDAg . Выделяют две разновидности HDAg – HDAg-S (S-small) и HDAg-L (L- large), имеющие разную молекулярную массу (24 и 27 кД соответственно) и функции. HDAg-S необходим для репликации вируса, он увеличивает скорость репликации вирусной РНК. HDAg-L участвует в сборке вируса и внутриклеточном перемещении вирусных белков, тормозит скорость репликации вирусной РНК. HDAg не экспрессируется на поверхности инфицированных гепатоцитов (локализуется в ядрах) и не обладает протективными

свойствами. В настоящее время установлено существование трех генотипов вируса гепатита D, но все они имеют единый серотип. На территории РФ наиболее часто встречается генотип 1.

Культивирование. Возможность культивирования HDV на клеточных культурах ограничена, так как репликация вируса возможна только в присутствии HBV. Вирус обладает цитопатическим эффектом. Экспериментальная модель инфекции может быть воспроизведена на шимпанзе.

Патогенез. Гепатит D – типичная антропонозная инфекция с парентеральным путем передачи. Единственным источником инфекции является человек с бессимптомной или манифестной формой гепатита D. Механизм передачи – искусственный (гемоконтактный), путь передачи – парентеральный.

Развитие гепатита D возможно при одновременном заражении вирусом гепатита B и D (коинфекция), либо при инфицировании носителя вируса гепатита B вирусом гепатита D (суперинфекция). Действие вируса гепатита D проявляется только в присутствии вируса гепатита B, поскольку HBV обеспечивает формирование суперкапсида HDV. Коинфекция клинически протекает, как острый гепатит B. Суперинфекция часто характеризуется тяжелым течением и формированием хронического процесса (до 80%) с последующим исходом в цирроз.

С током крови вирус попадает в печень, где благодаря HBsAg связывается с рецепторами гепатоцитов и проникает внутрь. Репликация вируса происходит в ядре. При коинфекции репликация HDV сопровождается угнетением репродукции HBV и уменьшением экспрессии HBcAg и HBsAg.

Предполагают, что относительно короткий инкубационный период (около 35 дней), связан со способностью вируса, вызывать прямое повреждение клеток печени.

Механизмы саногенеза. Формирование иммунитета при гепатите D связано с механизмами направленными на элиминацию и нейтрализацию, прежде всего HBsAg, поскольку HDAg, не экспрессируется на мембране инфицированных гепатоцитов и, следовательно, не является мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является кровь и биоптат печени.

Вирусоскопический метод в диагностике HDV не эффективен, поэтому не используется.

Вирусологический метод с помощью ПЦР позволяет выявить РНК вируса в крови и биоптате. HDAg может быть обнаружен с помощью РИФ и ИФА в печеночной ткани.

Серологический метод. Наличие антител (IgM и IgG) к HDAg устанавливают с помощью ИФА. При оценке результатов учитывают их наличие и концентрацию в комплексе с маркерами гепатита B (таб. 25).

Таблица 25

Серологические маркеры HDV и HBV при различных вариантах инфицирования

| Серологические маркеры | ДНК HBV | HBsAg | HBcAg | Анти-HBc IgM | Анти-HBs IgG | РНК HDV | HDAg | Анти-HDAg IgM | Анти-HDAg IgG |
|---|---------|-------|-------|--------------|--------------|---------|------|---------------|---------------|
| Коинфекция | + | + | + | + | – | + | ± | + | + |
| Суперинфекция на фоне носительства | – | + | – | – | – | + | + | ± | + |
| Суперинфекция на фоне хронического гепатита B | + | + | + | + | – | + | ± | + | + |
| Хронический гепатит D | – | + | – | – | – | + | + | ± | + |

Профилактика и лечение. Образование гепатотропного агента– HDV возможно только в присутствии HBV, поэтому профилактика гепатита В является одновременной профилактикой гепатита D.

Гепатит E

Вирус гепатита E (HEV – Hepatitis E virus) вызывает острый гепатит E. В настоящее время, HEV относят к семейству *Hepeviridae*, роду *Hepevirus*.

Структура вириона. Вирус гепатита E – простой РНК содержащий вирус с кубическим типом симметрии. Представлен вирус мелкими сферическими частицами диаметром 27-34 нм, на поверхности которых имеются шипы и вдавления. Внутри располагается одноцепочечная РНК с позитивной полярностью и емкостью 7500 нуклеотидных оснований. Геном вируса включает в себя три открытых рамки считывания – ORC, каждая из них кодирует синтез вирусных белков. ORC1 содержит информацию о синтезе неструктурных белков, необходимых для репликации вируса. ORC2 кодирует синтез структурного белка. Продукт ORC3 – белок, оказывающий влияние на выживание гепатоцита на ранних сроках инфекции и его гибель в поздние сроки.

Антигенные свойства. Все известные генотипы вируса гепатита E, имеют единый серотип. Популяция вируса гепатита E неоднородна – изоляты вируса, выделенные в разных регионах мира значительно отличаются друг от друга. Предложено несколько классификаций, позволяющих распределить HEV по генотипам, но общепринятой пока не существует.

Антигенными свойствами обладают вирусные белки, кодируемые ORC2 (HEVAg) и ORC3.

Культивирование. HEV плохо культивируется *in vitro*. Инфекционный процесс моделируют на приматах и поросятах.

Резистентность. Вирус гепатита E менее устойчив к действию физических факторов, по сравнению с вирусом гепатита A. Он хорошо сохраняется при низких температурах (-20°C), и разрушается при размораживании, инактивация вируса происходит при $55-70^{\circ}\text{C}$.

Патогенез. Гепатит E – инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, поражающая в основном взрослое население. Наиболее часто заболевание встречается в странах Центральной и Юго-Восточной Азии, Африки, на территории Средней Азии. В странах с умеренным климатом отмечаются спорадические случаи (в большинстве своем они связаны с поездками в эндемичные районы по гепатиту E).

Механизмы передачи – фекально-оральный, вертикальный; пути передачи – водный, пищевой, контактно-бытовой, трансплацентарный.

В настоящее время гепатит E относят к зооантропонозным инфекциям. Некоторые животные (свиньи, кабаны, олени, мелкие грызуны, птицы) поддерживают циркуляцию вируса в неэндемичных районах. Заражение людей чаще всего происходит при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса и печени инфицированных животных (особенно свиней).

Основным источником инфекции в эндемичных регионах являются больные желтушной и безжелтушной формами инфекции. Опасность для заражения представляют больные в инкубационном периоде. Вспышки заболевания чаще всего связаны с употреблением недоброкачественной питьевой воды (путь передачи водный). Из кишечника вирус по портальной вене попадает в печень. После адсорбции на мембране гепатоцитов, он проникает в клетки и реплицируется в их цитоплазме. Репликация вируса сопровождается гибелью печеночных клеток, что обеспечивает поступление вновь синтезированных вирусных частиц в желчь и кровь, обуславливает повышение уровня сывороточных трансаминаз и развитие характерной клинической симптоматики. Вирус гепатита E не обладает цитопатическим эффектом, поэтому разрушение клеток печени

связывают с проявлением цитотоксического эффекта Т-лимфоцитов. С желчью вирус снова попадает в кишечник и выделяется с фекалиями.

Клиническая картина гепатита Е напоминает симптоматику гепатита А. Степень выраженности симптомов может варьировать от безжелтушной и стертой формы до развития фульминантного гепатита. Вслед за инкубационным периодом, длящимся в среднем около 6 недель, наступает преджелтушная стадия (1-10 дней). Она характеризуется появлением болей в эпигастральной области, повышением температуры, слабостью, болями в суставах, зудом кожи. В это время вирус обнаруживается в сыворотке и фекалиях. С появлением желтухи выделение вируса в окружающую среду прекращается. Период разгара длится 12–15 дней. В большинстве случаев гепатит Е протекает благоприятно и заканчивается выздоровлением.

Тяжелое течение гепатита Е (фульминантный гепатит), заканчивающееся гибелью пациентов отмечается редко, но для беременных женщин, вероятность такого исхода инфекции значительно возрастает (особенно в третьем триместре беременности). Наиболее тяжелыми осложнениями гепатита Е у беременных являются геморрагический синдром, развитие печеночной и почечной недостаточности. Высокая смертность (до 20-40%) беременных женщин является характерной особенностью этого заболевания, но причины ее до сих пор остаются не ясными.

Механизмы саногенеза обусловлены выработкой специфических антител и цитолитических Т-лимфоцитов. Эти механизмы эффективно справляются с элиминацией вируса из организма, поэтому хронический гепатит не развивается. В ходе инфекции формируется протективный иммунитет. Повторное заболевание встречается редко и только в районах неблагополучных по гепатиту Е.

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом для диагностики являются кровь и фекалии.

Вирусоскопический метод. Электронная микроскопия не используется из-за технической сложности и низкой чувствительности этого метода.

Вирусологический метод. РНК HEV может быть обнаружена в испражнениях и сыворотке крови пациентов с помощью ПЦР.

Серологический метод. Иммуноблотинг и иммуноферментный анализ позволяют выявить наличие IgM и IgG в сыворотке пациентов.

Профилактика и лечение. Неспецифическая профилактика заключается в обеспечении населения качественной питьевой водой, установлении контроля над миграционными потоками с территорий неблагополучных по гепатиту Е, соблюдении правил гигиены.

Специфическая профилактика находится в стадии разработки. В настоящее время проходят испытание вакцины, содержащие антигены вируса гепатита Е.

Использование специфического иммуноглобулина с целью экстренной профилактики в группе риска (беременные женщины в эндемичных районах) из-за противоречивых данных не нашло широкого применения.

РАЗДЕЛ 3. МЕДЛЕННЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ПРИОНОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Термин «медленная инфекция» указывает на затяжной характер заболевания, продолжающегося месяцы и годы. В основе патогенеза медленных вирусных инфекций лежат длительная персистенция возбудителя в организме и замедленное повреждающее действие на клетки. Эти инфекции обладают следующими свойствами:

1. длительный (многочесячный или даже многолетний) инкубационный период;
2. неуклонное нарастание клинической симптоматики, приводящее к смерти или тяжелому расстройству;
3. развитие патологического процесса, как правило, в одном органе или в одной тканевой системе.

Обширную и неоднородную группу медленных инфекций принято разделять на две подгруппы. К первой относят медленные инфекции, вызываемые вирусами: вирус кори вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит и подострый послекоревой лейкоэнцефалит; вирус краснухи – подострый краснушный панэнцефалит; вирус клещевого энцефалита – Кожевниковскую эпилепсию и прогрессирующий бульбарный паралич; ВИЧ – СПИД и т.д. Вторая группа медленных инфекций включает особые заболевания центральной нервной системы человека и животных.

На основе первично-дегенеративных (без признаков воспаления) процессов в мозговой ткани головного, а иногда и спинного мозга медленно развивается характерная картина вакуолизации серого или белого вещества, вследствие чего, на гистологических срезах мозговая ткань напоминает вид губки. Отсюда и название – губкообразное состояние, или спонгиоз (от лат. *spongia* – губка). Развитие губкообразного состояния мозговой ткани, как правило, сопровождается образованием амилоидных бляшек (амилоидоз) в мозге и разрастанием глиозной ткани (глиоз).

Подобное своеобразие патоморфологической картины определило и название всей группы этих заболеваний как «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии» (ТГЭ).

Было установлено, что возбудители ТГЭ проходят через бактериальные фильтры, не размножаются на искусственных питательных средах, воспроизводят феномен интерференции, что дало основание отнести их к вирусам. Однако американский вирусолог К. Гайдушек установил, что эти «вирусы» обладают необычными свойствами, так как они устойчивы к действию многих вирулицидных факторов, а материалом, полученным от погибших животных и людей, невозможно заразить клеточные культуры. В начале 80-х годов американский биохимик С. Прузинер установил, что возбудителем скрепи (спонгиозформной энцефалопатии овец и коз) выступает не аномальный вирус, а безнуклеиновый низкомолекулярный белок, названный им инфекционным прионовым белком или прионом. Дальнейшие исследования позволили установить, что прионы вызывают все известные спонгиозформные энцефалопатии. В настоящее время эти заболевания обозначают термином «прионовые инфекции».

Прионы – белковые инфекционные частицы (от англ. *proteinaceous infection particle*). Прионовый белок обозначается как PrP (англ. *prion protein*), он может быть в двух изоформах: клеточной, нормальной (PrP^c, от англ. *cell*, клетка) и измененной, патологической (PrP^{sc}, от англ. *scrapie*, скрепи, являющейся самой распространенной прионовой болезнью). От PrP^c PrP^{sc} отличается своей высокой резистентностью к действию протеаз, нерастворимостью после экстракции, способностью накапливаться во вторичных лизосомах, посттрансляционным синтезом и обогащением в процессе выделения.

У человека ген, кодирующий PrP^c, расположен в коротком плече хромосомы 20. Он является высококонсервативным, высокие уровни его экспрессии обнаруживаются в нейронах, где концентрация иРНК для PrP^c примерно в 50 раз выше, чем в глии. Более низкие уровни экспрессии гена можно обнаружить и в других тканях. Нормальный прионовый белок PrP^c регулирует внутриклеточное содержание Ca²⁺ в нейронах,

участвует в передаче нервных импульсов, в сохранении резистентности нейронов и астроцитов к повреждающим факторам, играет определяющую роль в поддержании циркадианных ритмов, регулируя суточные циклы активности и покоя в клетках, органах и в организме в целом.

В организме людей и животных, страдающих прионовыми болезнями, прионовый белок обнаруживается в патологической форме PrP^{Sc}. Патогенез поражений обусловлен способностью инфекционного прионного белка PrP^{Sc} вызывать мутацию гена, кодирующего синтез нормального нейронального прионного белка PrP^C, в результате чего синтезируется инфекционный прионовый белок PrP^{Sc}, отличающийся нарушенной пространственной конфигурацией молекулы. Молекула PrP^{Sc} соединяется с молекулой PrP^C с образованием димерного продукта, трансформирующегося в 2 молекулы PrP^{Sc}. В следующем цикле 2 молекулы PrP^C соединяются с 2 молекулами PrP^{Sc}, давая начало 4 молекулам PrP^{Sc}, что обеспечивает экспоненциальное образование молекул PrP^{Sc}. Таким образом, образование инфекционных прионовых белков происходит не за счёт репродукции молекулы PrP^{Sc}, попавшей в организм, а за счёт синтеза новых молекул, кодируемых мутировавшим геном PrP^C. Процесс накопления инфекционного прионного белка носит лавинообразный характер.

Белок PrP^C – короткоживущий (период полураспада 5-6 ч). В противоположность этому инфекционный прионовый белок PrP^{Sc} накапливается в цитоплазматических везикулах, что приводит к последующему нарушению функций синапсов и развитию глубоких неврологических дефектов. Позднее PrP^C высвобождается во внеклеточное пространство и откладывается в амилоидных бляшках.

Группа прионовых заболеваний включает такие болезни животных как скрепи овец и коз, трансмиссивная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь некоторых видов оленей и лосей, губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, губкообразная энцефалопатия кошек и губкообразная энцефалопатия экзотических копытных.

У человека прионовые болезни встречаются редко, с частотой 1 на миллион в год. Исключение составляют лишь несколько регионов в мире, где заболеваемость оказывается значительно выше: Словакия, Израиль и Чили. К настоящему времени у людей описаны четыре прионные болезни: болезнь Крейтцфельда-Якоба, куру, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера и смертельная (фатальная) семейная бессонница. Их характерная особенность – практически полное отсутствие иммунных реакций к инфекционным прионовым белкам, что связано с их внутриклеточной локализацией и структурным сходством с нейрональными белками. Гистологически в тканях мозга выявляют выраженную губчатую дегенерацию, генерализованную гипертрофию астроцитов и амилоидные бляшки, состоящие из белка PrP^{Sc}.

Изучение условий возникновения прионовых болезней выявило уникальные особенности их эпидемиологии, отличающие их от прочих инфекционных заболеваний. Они могут формироваться как инфекционные, спорадические и наследственные поражения. В последнем случае предполагают наличие генетической предрасположенности к синтезу прионного инфекционного белка.

Куру – инфекционная прионовая болезнь, эндемичная для горных регионов востока Новой Гвинеи. Заболевание зарегистрировано среди папуасов языковой группы Форе, практиковавших ритуальные каннибальские обряды (употребление в пищу мозга жертв). Заболевание проявляется расстройствами функций мозжечка – нарушениями походки, координации движений, артикуляции, а также тремором (папуасское *kuru*, дрожать, трястись). Болезнь длится 9–24 мес. и заканчивается смертью больного. Инфекционная природа куру доказана К. Гайдушеком, подтвердившим возможность заражения шимпанзе клетками мозга больного.

Лабораторная диагностика основана на внутримозговом заражении мышат-сосунков или хомяков, у которых развивается специфическая клиническая картина болезни.

Средства специфической лекарственной терапии отсутствуют; лечение симптоматическое и патогенетическое. Борьба с каннибальскими обрядами привела к практически полной ликвидации болезни.

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба – прионная болезнь (инкубационный период – до 20 лет), протекающая в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом. Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни: 1) при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, например мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупнорогатого скота; 2) при трансплантации тканей, например роговицы глаза, применении гормонов и других биологически активных веществ животного происхождения, при использовании контаминированных или недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, при прозекторских манипуляциях; 3) при гиперпродукции PrP^C и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrP^C в PrP^{Sc}. Заболевание может развиваться в результате мутации или вставки в области прионового гена. Распространен семейный характер болезни в результате генетической предрасположенности к данному заболеванию.

Инфекционная природа заболевания доказана группой К. Гайдушека.

Лабораторная диагностика также основана на внутримозговом заражении мышат-сосунков или хомячков, у которых развивается специфическая картина болезни. Средства специфической лекарственной терапии отсутствуют — лечение симптоматическое и патогенетическое.

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера – наследственная прионовая патология, носящая семейный характер. По сравнению с болезнью Крейтцфельдта-Якоба заболевают лица более молодого возраста (в среднем на 10 лет раньше). Продолжительность инкубационного периода варьирует в пределах 5-30 лет. Типичны постепенная утрата рефлексов с нижних конечностей, нарушения глотания, мышечная гипотония, дизартрия и слабоумие. Заболевание медленно прогрессирует в течение 4–5 лет и заканчивается гибелью пациента. Диагностика, лечение и профилактика аналогичны мероприятиям, применяемым в распознавании и лечении болезни Крейтцфельдта-Якоба.

Фатальная семейная бессонница – наследственная прионовая болезнь, описанная в 1986 г. как аутосомно-доминантная патология зарегистрированная у лиц в возрасте от 25 до 70 лет. Первое проявление – прогрессирующее нарушение сна, сопровождающееся повышенной утомляемостью и не поддающееся лечению. Затем появляются артериальная гипертензия, тахикардия, запоры, импотенция. Позднее к ним присоединяются двигательные расстройства (атаксия, дизартрия, судороги, дистонические приступы) и нарушения циркадных ритмов сердца. Смерть больного наступает в результате прогрессирующей лёгочно-сердечной недостаточности.

РАЗДЕЛ 4. МЕДИЦИНСКАЯ МИКОЛОГИЯ

Грибковые заболевания относятся к числу наиболее распространенных инфекций человека. В настоящее время известно около 80 тыс. видов грибов, из которых около 150 являются патогенными для человека и животных, а вместе с условно-патогенными грибами перечень составляет около 500 видов. В настоящее время заболеваемость микозами постоянно растет. С внедрением в практику антибиотиков, лучевой терапии, стероидных гормонов, иммунодепрессантов, цитотоксических препаратов, протезирования возникла проблема оппортунистических микозов. Их число ежегодно возрастает. В настоящее время регистрируется около 2,5 млн. случаев оппортунистических микозов с показателем летальности более 4%. В структуру СПИД-ассоциированных заболеваний прочно вошла группа глубоких микозов.

Классификация патогенных грибов

Филогенетически грибы близки к растениям, с которыми их сближает ряд общих признаков: наличие клеточной стенки и вакуолей, заполненных клеточным соком, хорошо видимое под микроскопом движение протоплазмы, характер поглощения питательных веществ, неспособность к активному перемещению, способность к неограниченному росту, необходимость прикрепления к субстрату, способ размножения и распространения спорами. С другой стороны, гетеротрофный тип питания, потребность в витаминах, способность к синтезу хитина, образование и накопление мочевины и гликогена (а не крахмала) придает им определенное сходство с животными клетками.

По строению грибы принято делить на дрожжи, плесени и шляпочные грибы. Возбудители микозов (заболеваний, вызванных грибами) относятся к первым двум группам. Деление грибов на дрожжи (*Blastomycetes*) и плесени (*Hyphomycetes*) основано на ряде особенностей.

Колонии дрожжей похожи на бактериальные – гладкие, пастообразные, вырастают через 24–48 ч. Плесневые грибки образуют пушистые, часто пигментированные колонии, созревающие обычно медленнее. Споры, говорящие о зрелости плесневых колоний, появляются на 4–7 сут.

Кроме того, дрожжи и плесени отличаются по организации клеток в колониях. Дрожжи располагаются изолированными округлыми клетками, их считают одноклеточными организмами. Плесени образуют мицелий, который состоит из беспорядочного переплетения тонких нитей – гиф. Поэтому плесени еще называют нитчатыми, филаментозными или гифальными грибами. Плесени (особенно высшие) отвечают понятию многоклеточных организмов.

Среди грибов есть виды, которые в зависимости от условий растут либо как дрожжи, либо как плесени. Это явление называется диморфизмом, а такие грибы – диморфными. Диморфизм характерен для возбудителей системных микозов человека – бластомикоза (*Blastomyces dermatidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*), гистоплазмоза (*Histoplasma capsularum*) и кокцидиоидомикоза (*Coccidioides immitis*). В организме хозяина они образуют дрожжеподобные клетки, а в лабораторных условиях растут в виде мицелиарных форм. Для *Candida albicans* характерно образование одновременно обеих форм. Обычно *C. albicans* представлены дрожжеподобными клетками, которые могут формировать псевдогифы, но одновременно формируются и истинные гифы.

Большинство грибов способны как к половому, так и к бесполому способам размножения. Все структуры вегетативного и репродукционного бесполого размножения грибов называют анаморфами, тогда как структуры, образующиеся в результате полового процесса размножения, называют телеоморфами. Стадии телеоморфы и анаморфы характерны для всех грибов, кроме дейтеромицетов (несовершенных грибов), которым присуща только стадия анаморфы.

Таблица 26

Классификация грибов, имеющих медицинское значение

| царство FUNGI (MYCOTA) | Телеоморфы | Тип | Класс | Основные порядки | Основные роды | Болезни человека |
|------------------------|------------------------------------|----------------------|---|---|-------------------------------------|------------------|
| | | ZYGOMYCOTA | ZYGOMYCETES | MUCORALES | Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, | Zигомикозы |
| | | ENTOMOPHTHORALES | Basidiobolus, Canidiobolus | | | |
| ASCOMYCOTA | EUASCOMYCETES | ENDOMYCETES | SACCHAROMYCETALES | Saccharomyces, Pichia (телеоморфы некоторых Candida spp.) | Многочисленные микозы | |
| | | | EUROTIALES | Телеоморфы Aspergillus Penicillium spp. | Аспергиллезы, пенициллиозы | |
| | | | MICROASCALES | Pseudallescheria boydii | Мицетома, гиалогифомикоз | |
| | | | ONYGENALES | Телеоморфы Trichophyton и Microsporum spp | Дерматомикозы | |
| | | HYPOCREALES | Телеоморфы Fusarium spp. | Кератоз, гиалогифомикоз | | |
| | BASIDIOMYCOTA | HETEROBASIDIOMYCETES | | FILOBASIDIALES | Телеоморфы Cryptococcus spp. | Криптококкоз |
| | | | | USTILAGINALES | Sporidiobolus | Дерматит |
| | HOLOBASIDIOMYCETES | APHYLLOPHORALES | Schizophyllum | Отравление ядовитыми грибами | | |
| Анаморфы | DEUTEROMYCOTA или FUNGI IMPERFECTI | HYPHOMYCETES | Основные роды: Aspergillus, Epidermophyton, Exophiala, Fusarium, Microsporum, Penicillium, Sporothrix | | Многочисленные микозы | |
| | | BLASTOMYCETES | Основные роды: Cryptococcus, Candida, Malassezia, Trichosporon | | Многочисленные микозы | |
| | | COELOMYCETES | Основные роды: Coniothyrium, Phoma, Lasiodiplodia | | Феогифомикоз, многочисленные микозы | |

В настоящее время грибки отнесены к отдельному царству *Mycota* или *Fungi* (табл. 26). К этому царству относят 4 типа: *Zygomycota* (включают род *Mucor*, распространены в почве и воздухе, способны вызывать мукоромикоз легких, головного мозга и других органов человека и животных), *Ascomycota* (или сумчатые грибки, относятся к высшим грибам, к ним относятся роды *Aspergillus*, *Penicillium*, а также дрожжевые грибки), *Basidiomycota* (шляпочные грибы, а так же возбудители криптококкоза, разноцветного лишая, белой пьедыры и трихоспороноза), *Deuteromycota* (несовершенные грибки, не размножаются половым путем, к ним относится род *Candida*). Внутри каждого типа, имеющего окончание *-mycota*, существуют основные таксономические деления: классы (*-mycetes*), порядки (*-ales*), семейства (*-mycetaceae*), роды и виды.

Тип *Deuteromycota* выделен достаточно условно. Традиционно к дейтеромицетам (*Fungi imperfecti*, анаморфы, конидиальные грибки и т.д.) относят грибки, для которых пока не установлен половой процесс. Если половой путь размножения для грибка обнаруживается, он занимает уже другое таксономическое положение. В настоящее время в классификацию грибков вводится понятие «митоспоровые грибки», термин, отражающий репродукцию исключительно неполовыми спорами, т.е. путем митоза.

Заболевания, вызываемые патогенными грибами, называются микозами. Классифицируют микозы в зависимости от локализации процесса и агрессивности возбудителя против нормального или ослабленного организма. Выделяют поверхностные (кератомикозы), кожные (дерматомикозы), подкожные, глубокие (системные), оппортунистические микозы и микотоксикозы.

В случае **поверхностных микозов** развитие грибков происходит на поверхности эпителиальных тканей (эпидермис, волосы, ногти) без пенетрации в живую ткань. Иммуный ответ и воспалительная реакция отсутствуют. Поражения не представляют опасности для жизни, часто не требуют специального лечения и создают лишь косметические проблемы. Примерами таких микозов являются разноцветный (отрубевидный) лишай (возбудитель – *Pityrosporum furfur*, биовар *orbiculare*) и себорейный дерматит (*P.furfur*, биовар *ovale*).

В случае **кожных микозов** инфекция ограничена роговым слоем эпидермиса, поражением ногтей и волос. Основная симптоматика обусловлена воспалительной реакцией в эпидермисе, дерме и волосяных фолликулах. Грибковые метаболиты запускают острое воспаление, а проникновение антигенов в эпидермис возбуждает иммунный ответ с развитием гиперчувствительности замедленного типа. Основными возбудителями являются представители родов *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*.

Подкожные микозы возникают при травматическом заносе спор грибков-сапрофитов в подкожную ткань (например, с занозами). Возникает хроническая воспалительная реакция (гранулема, иногда с пиогенным компонентом), которая распространяется на кожу (дерму и эпидермис), но обычно не выходит за пределы первичного очага. Подкожные деструктивные абсцессы, распространяющиеся на мягкие ткани, фасции и костную ткань, называются мицетомами. Для них характерно образование свищей с гнойными выделениями. В пораженных тканях часто обнаруживаются гранулы или друзы, представляющие собой части колоний соответствующих грибков. Чаше подкожные микозы встречаются в странах с тропическим климатом. К подкожным микозам относятся споротрихоз, хромобластомикоз, феогифомикоз и эумикотическая мицетома. Повсеместное распространение имеет лишь споротрихоз (*Sporothrix schenckii*).

Системные (глубокие, висцеральные) микозы являются самыми тяжелыми формами микозов. Возбудители глубоких микозов – диморфные грибки, обитающие в почве или на разлагающихся органических субстратах и встречающиеся в определенных географических областях. Инфицирование человека происходит при ингаляции возбудителя. Первичный очаг размножения – легкие, однако поражение дыхательных

путей обычно протекает легко и проходит спонтанно. Реже возникают диссеминированные формы с вовлечением внутренних органов, поэтому группа заболеваний также известна как системные микозы. Прогноз при диссеминированных формах без лечения тяжелый и часто фатальный.

Грибки – возбудители глубоких микозов располагают широким арсеналом адгезивных факторов, которые обеспечивают закрепление на различных тканевых и искусственных субстратах. Колонизация грибков сопровождается продукцией гидролитических ферментов, которые повреждают тканевые барьеры, способствуя инвазии. Возбудители микозов не продуцируют специфических токсинов, и патогенез сводится к воспалительным процессам в месте грибковой инвазии. При системных микозах, как правило, развивается аллергия с ГЗТ. В очагах колонизации развиваются гранулемы, иногда с нагноением. Для возбудителей системных микозов характерна инвазия в стенки сосудов с развитием тромбоза, ишемии и тканевого некроза, открывающего путь в глубокие ткани. К этой группе относятся гистоплазмоз (*Histoplasma capsulatum*), криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*), бластомикоз (*Blastomyces dermatidis*), кокцидиоидомикоз (*Coccidioides immitis*) и паракокцидиоидомикоз (*Paracoccidioides brasiliensis*).

Оппортунистические микозы вызывают сапрофитические виды, проникающие из внешней среды либо входящие в состав микробных сообществ организма человека. Патогенность возбудителей очень низкая, и они обычно не вызывают поражения у здоровых лиц, а развиваются лишь в иммунокомпрометированном организме. Группы риска составляют больные диабетом, ожогами, травмами, злокачественными опухолями, недоношенные новорожденные, больные ВИЧ инфекцией и др. Предрасполагающим фактором является длительное использование антибактериальных средств. Большинство возбудителей оппортунистических микозов относится к сапрофитам, которые инфицируют человека через дыхательные пути или пищеварительных тракт. К наиболее известным заболеваниям этой группы относятся аспергиллез (*Aspergillus fumigatus*), зигомикоз (некоторые виды *Rhizopus*, *Mucor* и др.) и пенициллез (некоторые виды *Penicillium*). Спектр таких микозов постоянно расширяется, прежде всего, в связи с распространением ВИЧ-инфекции. Однако чаще всего среди возбудителей вторичных микозов встречается кандидоз (*Candida albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*, *C.glabrata* и др.) – едва ли не единственный оппортунистический микоз эндогенной природы.

Грибки не только используют ослабление иммунитета, но могут активно блокировать иммунные реакции, подавляя функции Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, комплемента (глиотоксин *Aspergillus fumigatus*, маннан *C.albicans* и др.).

Микотоксикозы. Микотоксикозы – группа заболеваний, вызванных попаданием в организм токсичных метаболитов-микотоксинов, образуемых некоторыми плесневыми грибами, колонизирующими пищевые продукты или сельскохозяйственное сырье. Наиболее распространенные возбудители микотоксикозов – грибы рода *Aspergillus* и *Fusarium*.

Особенности диагностики микозов

Для диагностики микозов применяют микроскопические (в том числе гистологические), микологические (культуральные), биологические, серологические, аллергологические, молекулярно-биологические и другие методы исследования. В зависимости от клинических проявлений болезни исследуемым материалом служат: пораженные волосы, чешуйки кожи, кусочки ногтей, кожные и ногтевые скарификаты, гной, мокрота, пунктаты лимфатических узлов, костного мозга, внутренних органов, кровь, спинномозговая жидкость, желудочный сок, желчь, испражнения, кусочки тканей и др. Чтобы лучше рассмотреть пораженный участок пользуются лупой, у больных

микроспорией – люминесцентной лампой, в лучах которой пораженные волосы имеют изумрудно-зеленое свечение.

Микроскопический метод. При микроскопическом исследовании изучают окрашенный и неокрашенный (нативный) материал. При микроскопии нативных препаратов можно определить характерное расположение спор в пораженных волосах, мицелия в чешуйках кожи и соскобах с ногтей. Добавление к препарату 10-20% щелочи (КОН или NaOH) позволяет растворить кератин и остатки клеток эпидермиса, не повреждая клеток грибка. Окрашенные препараты готовят из материала, имеющего вязкую или жидкую консистенцию. Чаще всего используют методы окраски по Граму (клетки грибков, как правило, грамположительны), Романовскому-Гимзе, Гомори (метенаминовым серебром), Мак-Манусу (периодной кислотой и реактивом Шиффа), Цилю-Нильсену и др. При необходимости применяют люминесцирующие иммунные сыворотки (РИФ).

Гистологическое исследование позволяет обнаружить грибок в тканях, изучить его морфологию и особенности патологического процесса, вызванного им в организме.

Микологический метод направлен на выделение чистой культуры грибка и ее идентификацию. Посевы производят на плотные и жидкие селективные и неселективные питательные среды Сабуро, СМВ (мясопептонная среда с сердечно-мозговой вытяжкой), сусло-агар, Чапека, кукурузный, рисовый, картофельный агар и др. Оптимальной средой для культивирования грибков считается агаризированная среда из картофельных хлопьев. Ее преимущества – высокое соотношение углерод/азот (оно способствует споруляции), дешевизна и доступность ингредиентов. Практически все значимые для медицинской практики виды грибков растут и спорулируют на этой среде. Большинство грибков лучше растет при высоком соотношении поверхность среды/объем среды, поэтому для них более предпочтительны чашки Петри, чем пробирки или колбы. Культуры инкубируют при 37 и 24 °С (комнатной температуре) 2-4 недели, что позволяет выявить диморфизм и ускорить рост сапрофитных грибов, которые медленно размножаются при температуре тела.

Грибки любят высокое содержание углеводов и подкисленную воду, задерживающую размножение бактерий. Кроме того, в питательные среды добавляют антибиотики, которые подавляют рост бактерий, не влияя на рост грибков. Подавляющее число грибков являются аэробами, поэтому они вырастают на поверхности жидких сред в виде пленок или в форме колоний на плотных средах. Свежие колонии бесцветные, позже, в период спорообразования становятся пигментированными. Колонии дрожжевых и некоторых плесневых грибков вырастают уже на 2-3 сут., возбудители системных микозов растут очень медленно (несколько недель).

Культуры идентифицируют по внешнему виду и форме колоний, их консистенции, цвету, способности к росту при 37°С, микроскопическому строению – характеру ветвления мицелия и наличию в нем септ, расположению конидиеносцев, спор, биохимическим признакам. Для идентификации дрожжеподобных грибков требуется проведение физиологических и биохимических тестов, так как микроморфология служит лишь дополнительным признаком. В случае же мицелиальных грибков основой идентификации остается выявление микроскопических спорозоносных структур.

Для выявления чувствительности грибков к противогрибковым препаратам определяют минимальную ингибирующую концентрацию. Используется либо макрометод с разведением жидкой среды, либо микрометод разведений – более доступный и быстрый.

Как правило, параллельно с микологическим проводится бактериологическое исследование материала.

Новые подходы к лабораторной диагностике микозов основаны на выявлении в сыворотке крови и других субстратах фунгальных антигенов, например, маннана (кандидоз) и галактоманнана (аспергиллез), специфических метаболитов (d-манитол, щавелевая кислота – аспергиллез) и генетических маркеров в ПЦР. Разработаны тест-

системы для ПЦР, позволяющие выявлять до 40 видов грибов, включая все клинически важные виды.

Биологический метод. Заражение экспериментальных животных проводят для выделения чистой культуры гриба, изучения патогенных свойств возбудителя, испытания новых лекарственных препаратов. Материал вводят животным различными методами, результаты учитывают по характеру выделенной культуры, данным вскрытия животного, гистологического исследования и реакции макроорганизма.

Серологический метод используется для диагностики гистоплазмоза, бластомикоза и некоторых других микозов. Используют РА, РП, РНГА, ИФА, РИФ, иммуноблоттинг.

Аллергологический метод. Аллергические пробы ставят путем внутрикожного введения соответствующих аллергенов (взвеси из убитых грибов, фильтратов культур, полисахаридных и белковых фракций из клеток возбудителей). Результаты учитывают через 20 минут (немедленные) и через 24-48 ч (замедленные реакции).

Возбудители поверхностных микозов (кератомикозов)

Для кератомикозов характерны поражения рогового слоя эпидермиса и поверхностного волосяного стержня (табл. 27) Возбудители малоконтагиозны, а колонизация кожи и волос не сопровождается развитием выраженной воспалительной реакции. Поражения не представляют опасности для жизни, часто не требуют специального лечения и несут в основном косметические проблемы.

Таблица 27

Характеристика возбудителей кератомикозов (Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-С.616)

| Вид грибка | Заболевание | Форма грибка в ткани |
|-----------------------------|--------------------|--|
| <i>Malassezia furfur</i> | Разноцветный лишай | В роговом слое эпидермиса короткие, изогнутые гифы и дрожжеподобные клетки |
| <i>Exophiala Werneskii</i> | Черный лишай | В роговом слое эпидермиса темные, септированные гифы и почкующиеся клетки |
| <i>Piedraia hortae</i> | Черная пьедра | На волосе черные узелки, содержащие аски |
| <i>Trichosporon beigeli</i> | Белая пьедра | Вокруг волоса желтые узелки, содержащие фрагменты мицелия и артроконидии |

Возбудитель разноцветного (пестрого, отрубевидного) лишая (*Malassezia furfur*)

Разноцветный лишай – малоконтагиозное, часто встречающееся заболевание, наблюдаемое преимущественно у лиц молодого возраста при чрезмерной потливости, а также на фоне сахарного диабета.

Malassezia furfur (*Pityrosporum orbicularae*) – широко распространенный диморфный дрожжеподобный липофильный грибок, обитающий в норме на коже человека. Чаще всего его обнаруживают в областях тела с повышенным количеством сальных желез из-за потребности его в сложных жирных кислотах.

Морфология и физиология. Грибки рода *Malassezia* – несовершенные дрожжевые грибы, базидиомицеты. Характеристикой большинства видов является липофильность: потребность в источнике липидов для роста. Размножаются *Malassezia* путем почкования, дочерние клетки отпочковываются на одном полюсе материнской клетки, оставляя рубчик. Грибок характеризуется диморфизмом, способен к образованию мицелиальных форм.

Патогенез. Разноцветный лишай можно считать оппортунистической инфекцией, обусловленной активацией эндогенного источника. Предрасполагающими состояниями считаются ятрогенные иммунодефициты, беременность и гормональная контрацепция.

Одним из факторов патогенности *Malassezia* является их липофильность, которая обеспечивает колонизацию пораженных участков. Патогенные свойства этих грибов также связывают со способностью переходить в мицелиальную форму. *M. furfur* может поражать поверхностные отделы рогового слоя эпидермиса, причем грибок разрушает клетки эпидермиса, а не просто проникают между ними.

Заболевание характеризуется появлением на коже розовато-желтых невоспалительных пятен. Кроме гиперпигментированных пятен образуются и гипопигментированные. Депигментация обусловлена ингибированием активности тирозинкиназы – фермента, необходимого для синтеза меланина. При соскабливании на пятнах появляются чешуйки, похожие на отруби. Типичная локализация поражений – грудь, спина, шея, плечи. Очень редко наблюдаются фунгемии, протекающие по типу сепсиса и вызванные механическим заносом грибов в кровоток (например, при использовании загрязненных катетеров).

Кроме *M. furfur* от больных разноцветным лишаем выделяют *M. sympodialis* и *M. globosa*.

Микробиологическая диагностика. При облучении поражений лампой Вуда наблюдают желтое свечение.

Микроскопический метод. В чешуйках, обработанных 20% щелочью, выявляются короткие, слегка изогнутые гифы и толстостенные дрожжеподобные клетки-фиалоконидии *M. furfur*.

Микологический метод. Культивирование проводят на средах, содержащих твин-80 и липидные компоненты. Можно использовать среду Сабуро с тетрациклином. После посева в среду добавляют несколько капель стерильного оливкового масла. Рост отмечается через неделю в виде белых сливкообразных блестящих колоний, состоящих из овальных, бутылкообразных почкующихся клеток. Истинный мицелий отсутствует.

Лечение. В терапии разноцветного лишая эффективно местное применение сульфатида селена и 1% крема с тербинафином (ламизилом). Внутри назначают кетоконазол.

Возбудитель черного лишая (*Exophiala werneckii*, *Stenella arguata*)

Возбудители черного лишая – плесневые диморфные грибки *Exophiala* (*Phaeoanellomyces*, *Cladosporium*) *werneckii* и *Stenella arguata*. Заболевание встречается чаще у детей и юношей в тропических регионах.

Морфология и физиология. Гифы грибка отчетливо септированные, коричневые до 6 мкм шириной. Конидии бесцветные (вначале), позднее бледно-оливковые, 1 и 2-клеточные, гладкие. Некоторые конидии могут образовывать скопления, напоминающие скопления хламидоспор. *E. werneckii* растет в роговом слое эпидермиса в виде почкующихся клеток и фрагментов коричневых, ветвистых септированных гиф. Грибок образует меланин, растет на сахарных средах при 25°C в виде гладких слизистых коричневых или черных колоний. Колонии состоят из дрожжеподобных клеток. В старых культурах преобладают мицелиальные формы и конидии. *E. werneckii* способен расти в присутствии 10% NaCl. Использует нитрат, при 37°C не растет.

Патогенез. Грибок встречается в почве, откуда попадает на поверхность кожи и может вызывать поражения. На ладонях и подошвах появляются безболезненные коричневые или черные пятна, шелушение отсутствует.

Микробиологическая диагностика.

Микроскопический метод. *E. werneckii* выявляют в мазках из клинического материала, обработанных гидроокисью калия.

Микологический метод. Материал из соскобов засевают на сахарные среды, которые инкубируют при комнатной температуре. Культуру грибка идентифицируют по морфологическим особенностям.

Лечение. Лечат в основном местными противогрибковыми препаратами.

Возбудитель черной пьедры (*Piedraia hortae*)

Черная пьедра (пьедраиоз) – поверхностная инфекция волос, вызываемая плесневым грибом аскомицетом *Piedraia hortae*. Встречается в тропических регионах Южной Америки, Юго-Восточной Азии, Индии и Африки.

Морфология и физиология. Грибки образуют темно-коричневый мицелий с хламидоспорами, размножаются бесполом путем (анаморфа). На питательных средах, например на среде Сабуро, образуют мелкие, темно-коричневые колонии с бархатистыми краями.

Кроме человека возбудитель может вызывать схожее заболевание у обезьян. Приматы являются постоянным резервуаром инфекции.

Патогенез. Естественная среда обитания *P.hortae*, помимо волоса, не установлена. Жизненный цикл грибка полностью проходит в узелках на волосе. Заболевание малокоптагиозно, передается только при прямом контакте. Возможна передача черной пьедры через средства ухода за волосами. У человека черная пьедра поражает преимущественно молодых людей обоего пола. В эндемичных регионах наблюдаются вспышки заболевания. Заболеванью отчасти способствуют особенности ухода за волосами у местного населения – использование растительных масел, частое увлажнение волос.

Черная пьедра, как правило, поражает волосы только на голове, реже – волосы бороды и усов. Главным признаком черной пьедры является наличие плотных веретеновидных черных узелков (до 1 мм) на инфицированном волосе. Узелки плотно прилегают к волосу и с трудом отделяются от него. Пораженный волос выглядит тусклым с зернистой поверхностью. Вдоль волоса может располагаться от 4 до 8 таких узелков.

Узелки состоят из темно-бурых, септированных, ветвящихся нитей толщиной 4–8 мкм и асков. Колонизация волоса, вплоть до внедрения грибка в кутикулу, происходит в результате полового размножения грибка (телеоморфа). Появляются овальные, крупные (до 50 мкм) аски, которые содержат веретенообразные аскоспоры. Возбудитель способен как к поверхностному, так и к внутреннему росту (по ходу волосяного стержня), что приводит к повышенной ломкости волос.

Микробиологическая диагностика.

Микроскопический метод проводится путем микроскопического исследования пораженных волос и выявления специфических морфологических форм *P.hortae*.

Микологический метод не используется.

Лечение. Для лечения удаляют волосяной покров на пораженных участках и обрабатывают кожу поверхностным фунгицидом, например дихлоридом ртути. Перспективно использование противогрибковых шампуней и лосьонов.

Возбудитель белой пьедры (*Trichosporon beigelii*)

Возбудитель белой пьедры (трихоспороза) – базидиомицет – *Trichosporon beigelii* – локализуется в чешуйках и волосах головы, бороды и усов в которых появляются узелки, состоящие из гиф и овальных артроспор. Заболевание распространено повсеместно, но чаще в странах с теплым или тропическим климатом. Заболевание мало контагиозно. Грибки *Trichosporon* широко распространены в природе. Грибок можно выделить из почвы, из воды и с растений.

Морфология и физиология. Гифы *T. beigelii* бесцветные и септированные, толщиной около 4 мкм. В норме при фрагментации гиф образуется значительное количество прямоугольных артроконидий. В меньшем числе присутствуют псевдогифы и

бластоконидии. Возможно образование аппрессориев (боковых вздутий на гифах, служащих для прикрепления).

T. beigelii способен расти при температуре от 29 до 42 °С. На агаре Сабуро грибок растет в виде мягких кремовых, беловатых или серых колоний. Грибок обладает уреазной активностью.

Патогенез. Передаче возбудителя могут способствовать традиционные способы ухода за волосами, общие предметы личной гигиены, косметика. Описаны случаи заболевания нескольких членов семьи.

Грибки поражают поверхность волосяных стержней (на голове, конечностях и лобке) с формированием мягких беловато-желтых узелков. Они легко отделяются от стержня волоса. Иногда узелки сливаются и образуют подобие футляра для волоса до 1 см длиной. Узелки образованы мицелием, содержащим овальные или круглые бластоконидии. Сами волосы могут становиться ломкими. Волосяные фолликулы и кожа не изменяются. Могут вызывать онихомикоз.

У лиц с иммунодефицитами возможны фунгемии с развитием эндофтальмитов, менингитов, абсцессов головного мозга, эндокардитов, пневмоний, перитонитов. Диссеминированные инфекции, часто со смертельным исходом, описаны при злокачественных болезнях крови, ожогах и пересадке органов.

Микробиологическая диагностика.

Микроскопический метод. При микроскопии материала из очагов поражений обращают внимание на наличие псевдогиф, иногда септированных гиф, многочисленные артроконидии и небольшое количество бластоконидий.

Микологический метод. Чистую культуру грибка выделяют на среде Сабуро или кукурузном агаре и идентифицируют по биохимической активности. *T. beigelii* способен расти на среде с добавлением 0,1% циклогексимида, образует уреазу и не преобразует нитрат.

Лечение белой пьедры только наружное. Больным рекомендуется обрить пораженное место. Для лечения применяют амфотерицин В, иногда в комбинации с 5-фторцитозином. Можно применять клотримазол. Используют лосьоны (например, 1% лосьон клотримазола «кандид») и шампуни (2% шампунь кетоконазола «низорал»).

Возбудители дерматофитий (эпидермофитий)

Возбудители дерматофитий – дерматофиты поражают кожу, ногти и волосы. Дерматофиты подразделяют на 3 рода: *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*. Они отличаются по способам споруляции (рис. 7, 8, 9, 10). Всего известно 43 вида дерматофитов, из них – 30 возбудителей дерматофитии. Основными возбудителями микозов в России являются *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. canis*.

Дерматофиты образуют септированный мицелий с артроконидиями хламидоспорами, макро – и микроконидиями. Грибки размножаются бесполом (анаморфы) или половым (телеоморфы) путями, образуя аски.

Различают антропофильные, зоофильные и геофильные грибки. Антропофильные дерматофиты передаются от человека к человеку, зоофильные – человеку от животных. Например, *Trichophyton verrucosum* передается человеку от крупного рогатого скота («телячий лишай»). Геофильные дерматофиты обитают в почве и передаются при контакте с ней. Например, *Microsporum gypseum* передается при обработке почвы голыми руками – «микроспория садоводов».

Дерматомицеты достаточно устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Грибки передаются через предметы обихода (расчески, полотенца). Люди чаще инфицируются в банях, душевых, бассейнах.

Развитию дерматомикозов способствуют мацерация, мелкие повреждения кожи, повышенная потливость, ослабление иммунитета, эндокринные нарушения, длительное применение антибиотиков. Дерматофиты поражают волосы, ногти или кожу.

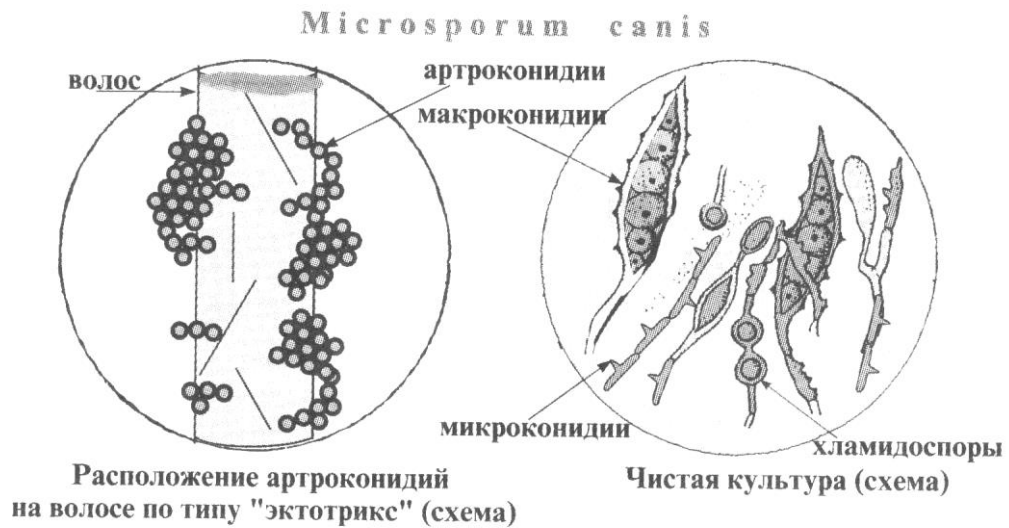


Рис. 7. Схема строения *Microsporium canis* in vivo и in vitro (Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-С.618).

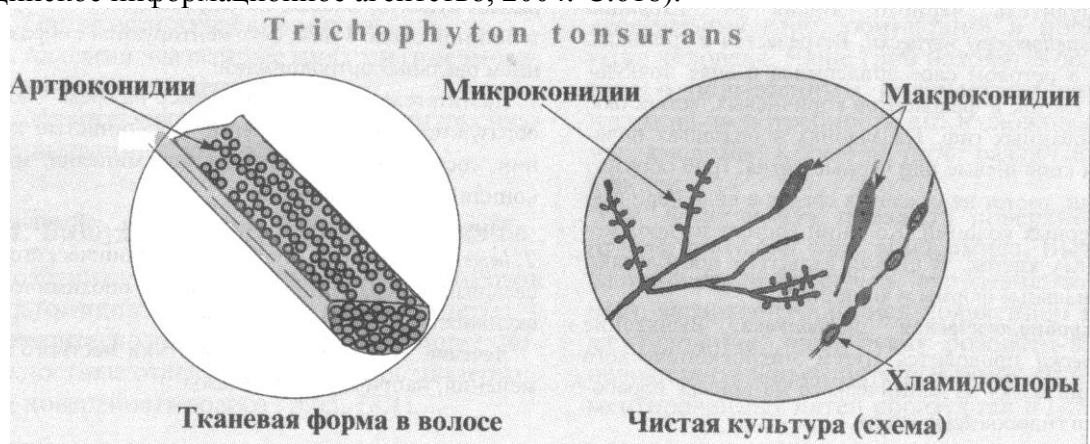


Рис. 8. Схема строения *Trichophyton tonsurans* in vivo и in vitro (Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-С.618).

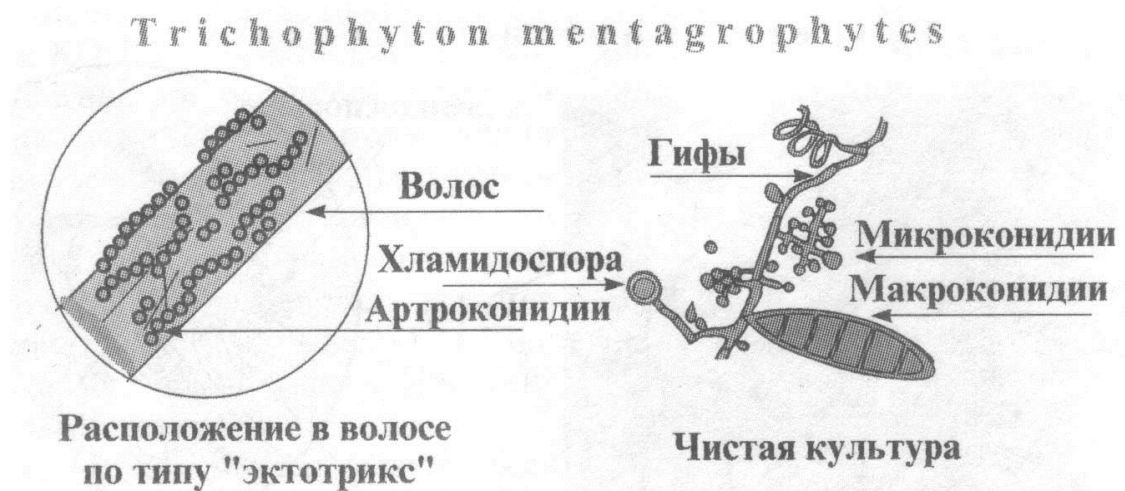


Рис. 9. Схема строения *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* in vivo и in vitro (Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-С.619).

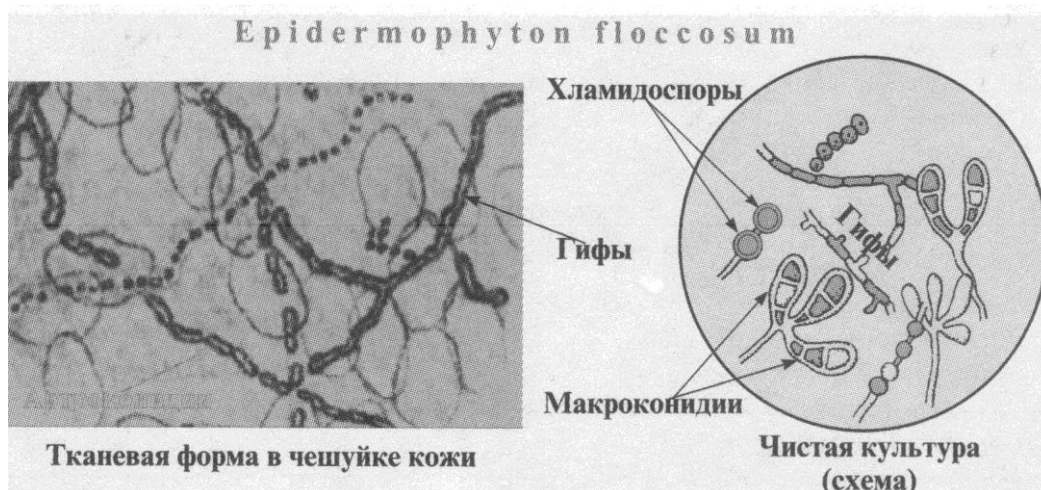


Рис. 10. Схема строения *Epidermophyton floccosum* in vivo и in vitro (Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2004.-С.620).

Грибки обитают в ороговевших субстратах (кератинофильные грибки), продуцируют кератиназу, расщепляющую кератин наружных покровов. Активность кератиназ и других протеолитических ферментов считается основными факторами патогенности дерматофитов.

Внедрение колонии возбудителя в эпидермис обеспечивается как кератинолитической активностью, так и ростом гиф. Рост дерматофитов направлен в точки наименьшего сопротивления – в стыки между клетками. Пенетрирующие гифы дерматофитов считаются особыми органами-перфораторами.

Глубина продвижения грибка в эпидермисе ограничена. Защитные факторы организма (ненасыщенный трансферрин плазмы, комплемент, опсоины, фагоцитоз) препятствуют вовлечению глубоких тканей. Дерматофиты не проникают далее базальной мембраны эпидермиса. Таким образом, дерматофитная инфекция, как правило, охватывает только неживые, ороговевшие ткани.

Различают дерматомикоз туловища, конечностей (*tinea corpus*), лица (*tinea facialis*), стопы (*tinea pedis*), ногтей (*tinea unguium*), кисти (*tinea manus*), промежности (*tinea cruris*), области бороды (*tinea barbae*), волосистой части головы (*tinea capitis*).

Выделяют несколько типов поражения волос, в зависимости от образования и расположения элементов грибка. При типе «эктотрикс» артроспоры грибка образуются и содержатся преимущественно снаружи волоса. При типе «эндотрикс» артроспоры находятся в сердцевине волоса. При фавусе (фавический тип) внутрь волоса прорастают гифы грибка, однако впоследствии разрушаются, оставляя пустоты (пузырьки воздуха). Артроспоры не обнаруживаются.

Изменение ногтевой пластинки, наблюдаемые при онихомикозе, являются результатом инфицирования одной или нескольких частей ногтя. Внедрению грибков в подногтевую область предшествует повреждение или разрушение ограничивающих ее структур. Поэтому наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию онихомикоза, является травма ногтя или окружающих его образований. После внедрения грибка развитие онихомикоза можно представить как борьбу колонии грибка и структур ногтя. Прогноз заболевания определяется местом внедрения грибка и балансом противостоящих сил. Медленное отрастание ногтей после 60 лет обуславливает высокую заболеваемость онихомикозами в этой возрастной группе.

Возбудители микроспории

(*Microsporum audouinii*, *M.ferrugineum*, *M.canis*, *M. gallinae*, *M.gypseum*)

Микроспория (стригущий лишай) – высококонтагиозное заболевание, вызываемое грибками рода *Microsporum*, чаще развивающееся у детей. Поражается преимущественно волосистая часть головы (кожа, волосы), редко ногти. *M.canis* могут вызывать поражения кожи тыльной и ладонной поверхностей кистей рук и кожи тела. Возбудители антропонозной микроспории *M.audouinii* и *M.ferrugineum* поражают только человека, возбудитель зооантропонозной микроспории *M.canis* вызывает заболевание у кошек, собак и человека, может бессимптомно находиться в шкуре животных. *M. gallinae* вызывает заболевание у домашней птицы и может передаваться человеку. Геофильный дерматофит – *M.gypseum* передается при контакте с почвой.

Основным возбудителем дерматофитии волосистой части головы в России является *M.canis*.

Морфология и физиология. Для представителей рода *Microsporum* характерны ракетковидные гифы, утолщенные на одном конце и напоминающие теннисную ракетку. Культура *M.audouinii* состоит из широкого (4–5 мкм) септированного мицелия, хламидоспор (диаметр около 30 мкм) и артроспор. Редко могут встречаться микро- и макроконидии.

Культура *M.ferrugineum* представлена ветвистым септированным мицелием, артроспорами и хламидоспорами. Вокруг волос образуются муфты или чехлы из мозаично расположенных спор.

Чистая культура грибка *M.canis* состоит из септированного мицелия, округлых хламидоспор и толстостенных, многоклеточных, веретенообразных макроконидий с шипами (рис. 7).

Грибки хорошо растут на среде Сабуро или сусло-агаре при 25⁰С. Их колонии плоские, распространяющиеся, от бархатистых до пушистых, от беловато-серых до желто-коричневых. Некоторые представители могут образовывать пигмент от бледно-розового до оранжево-розового или от желтого до коричневого цвета. В факторах роста не нуждается.

Патогенез. Источником инфекции при антропонозной микроспории является больной человек, при зоонозной – кошки и собаки, при геофильной – почва. Путь передачи – контактный. Передача происходит при непосредственном контакте с волосами или чешуйками кожи, либо через предметы (расчески, полотенца), на которые попадают волосы или чешуйки.

Внедрение возбудителя в более глубокие слои эпидермиса обеспечивается как кератинолитической активностью, так и ростом гиф. Гифы грибков прорастают в роговой слой, вызывая разнообразные по клиническому проявлению и локализации заболевания. Кожа шелушится, появляются везикулы, пустулы, трещины. Развивается зуд очагов поражения.

Поражение волос грибками рода *Microsporum* происходит по типу эктотрикс (*ectothrix*). При поражении волос по этому типу артроспоры грибка образуются и содержатся преимущественно снаружи волоса. Гифы грибка проникают в сердцевину волоса, находящегося в фазе активного роста, и доходят до верхней границы его кератогенной зоны. Волосы, пораженные грибками, обламываются чуть выше этого уровня, в 1-6 мм над поверхностью кожи. Развивается плешивость, очаговое облысение. При поражении волосистой части головы развивается выраженная воспалительная реакция.

Заболевание начинается с появления маленькой папулы вокруг устья волосного фолликула. Через несколько дней вокруг появляется мелкопластинчатое шелушение, изменяется цвет волоса, покрытого спорами, затем он обламывается. Процесс распространяется по периферии, представляя кольцо из папул, появляются новые участки, лишенные волос. То, что волос обламывается на несколько миллиметров над

поверхностью кожи, объясняет то, что очаги выглядят подстриженными, соответственно названию заболевания – «стригущий лишай».

M.gypseum вызывает гнойно-воспалительный процесс волосистой части головы (керион), заканчивающийся через 8 недель умеренным рубцеванием.

Микробиологическая диагностика. Основным принцип лабораторной диагностики дерматофитии – обнаружение мицелия возбудителя в патологическом материале. Материалом для исследования являются соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластинки, волосы.

Микроскопический метод. Волосы, чешуйки эпидермиса измельчают и вносят в каплю 10-20% раствором КОН на предметном стекле. Раствор щелочи растворяет роговые структуры, что позволяет оставить в поле зрения только массы грибка. При микроскопии выявляют нити мицелия, артроконидии, макро- и микроконидии, бластоспоры. Характерно мозаичное расположение артроконидий снаружи волоса (эктотрикс). *Microsporum* образуют тесные пласты спор в мозаичном порядке вокруг волоса. При надавливании чехол разрушается и внутри волоса видны мицелий и беспорядочно расположенные споры.

Микологический метод. Выделение чистой культуры с определением вида грибка проводится редко, в эпидемиологических целях или при лечении препаратами с узким или неоднородным спектром действия (гризифульвин, тербинафин). Материал засевают на сусло-агар, среду Сабуро с глюкозой, гентамицином и пенициллином или с 2% дрожжевого лизата, метиленовым синим и стрептомицином, культивируют при 25°C. Через 3-4 недели образуются колонии, типичные по основным характеристикам. На основании изучения структуры колонии и данных микроскопии определяют вид грибка.

При необходимости проводят дополнительные тесты (уреазная активность, образование пигмента на специальных средах, потребность в питательных добавках и др.).

Биологический метод. Можно использовать биопробу на мышах или морских свинках, заражая их в кожу, волосы или когти.

Серологический метод. Для серологической диагностики используют РСК, РНГА, РП, РИФ, ИФА.

Аллергологический метод. Аллергические пробы ставят путем внутрикожного введения 0,1 мл стандартного аллергена – микроспорина.

При диагностике микроспории используют лампу Вуда, в ультрафиолетовом свете которой пораженные волосы светятся голубовато-зеленым светом.

Лечение. Для лечения микроспории используют местную или системную противогрибковую терапию. Используют противогрибковые антибиотики (гризифульвин, тербинафин, итраконазол, флуконазол и др.). Основным методом лечения микроспории волосистой части головы является системная терапия. Для превентивного лечения контактировавших с больным и обработки носителей используют противогрибковые шампуни (2% шампунь кетоконазола). Пораженные ногтевые пластинки удаляют.

Возбудители трихофитии

(*Trichophyton tonsurans*, *T.violaceum*, *T.mentagraphytes* var. *mentagraphytes*)

Трихофития – дерматофития, вызываемая грибами рода *Trichophyton*. Различают антропонозную (поверхностную) трихофитию, вызываемую *T. tonsurans* и *T. violaceum* и зооантропонозную (инфильтративно-нагноительную) трихофитию, вызываемую *T. mentagraphytes* var. *mentagraphytes*. Трихофития характеризуется высокой контагиозностью, более частым поражением детей и подростков преимущественно в летнее время, хроническими формами.

Морфология и физиология. Макроконидии у рода *Trichophyton* крупные, гладкие, септированные (до 10 септ), по форме напоминают карандаши (10–50 мкм). Грибки хорошо растут на среде Сабуро, через 2-3 недели образуют разноцветные колонии.

Обратная сторона колонии может быть пигментирована. Большинство представителей обладают урезной активностью.

Чистая культура *T. tonsurans* представлена тонким (2–3 мкм), редко – септированным мицелием, грушевидными микроконидиями, артроспорами, хламидоспорами и, иногда, макроконидиями. На среде Сабуро образуют колонии порошащиеся, зернистые или «замшевые». Окраска варьирует от беловатой до желто-коричневой, пигментация обратной стороны – от желто-коричневой до красной.

Чистая культура *T. violaceum* состоит из тонкого (3–4 мкм), извитого, малосептированного мицелия, разнообразных хламидоспор. В старых культурах появляются артроспоры. На среде Сабуро через 7–14 дней образуют темно-красные, бордовые или фиолетовые колонии.

Чистая культура *T. mentagraphytes* var. *mentagraphytes* состоит из тонкого (2 мкм) септированного мицелия со штопорообразными гифами (рис. 9), а также из округлых микроконидий (2–4 мкм), хламидоспор и удлиненных макроконидий (8x40 мкм). На среде Сабуро через 7–14 дней образуют зернистые или порошокватые кремовые колонии. Пигмент на обратной стороне колонии – коричневый.

Патогенез. Источником инфекции при антропонозной трихофитии является больной человек, при зоонозной – различные животные. Путь передачи – контактный, с фрагментами гиф и конидиями.

Антропонозной трихофитией болеют только люди, чаще дети. Заражение происходит при непосредственном контакте с инфицированным или при соприкосновении с предметами обихода (расчески, головные уборы, бритвы, одежда, игрушки), находившимися в пользовании больного. У инфицированных развивается воспаление и шелушение кожи. Волосы поражаются по типу «эндотрикс» и надламываются у поверхности кожи (рис. 8).

Зооантропонозная трихофития передается человеку от мышей, домашних животных при непосредственном контакте или через загрязненные чешуйками, корочками, волосами, содержащими грибки, спецодежду, подстилку, почву. В коже развиваются абсцессы, гранулемы. Снаружи волос обнаруживаются артроконидии («эктотрикс»); волосы выпадают. Поражается волосистая часть головы, борода, ногти, стопы.

Для трихофитии волосистой части головы характерны множественные изолированные неправильной формы небольшие (до 2 см) очаги. Их границы не четкие. Внутри очага поражаются и обламываются не все волосы. Волос обламывается на уровне кожи, оставляя пенек в виде черной точки («лишай черных точек»).

Для инфильтративно-нагноительной формы трихофитии характерно выраженное воспаление с преобладанием пустул и формированием керионов (болезненных плотных очагов эритемы и инфильтрации). Керион покрыт пустулами, эрозиями и расширенными фолликулами, из устья которых при надавливании выделяется гной. Такую картину сравнивают с медовыми сотами (kerion). Волосы в очаге частично выпадают. Керион часто сопровождается общими явлениями (лихорадкой, недомоганием, головной болью), развивается регионарный лимфаденит.

T. mentagraphytes может вызывать дерматомикоз тела (локализуется на различных участках кожи тела, характеризуется шелушением, пустулезными высыпаниями, иногда эритемой) и стоп (поражение кожи подошв, преимущественно межпальцевых промежутков, характеризуется появлением пузырьков, трещин, шелушения и эрозий).

Различные представители рода *Trichophyton* могут вызывать онихомикозы (поражения ногтевых пластинок).

Микробиологическая диагностика. В зависимости от локализации процесса исследуют волосы, чешуйки кожи, соскобы из глубоких слоев ногтя.

Микроскопический метод. Для исследования берут волосы, чешуйки эпидермиса, измельчают их и вносят в каплю 10–20% раствора гидроксида калия на предметном стекле. После нагревания микроскопируют при малом увеличении. При поверхностной

форме трихофитии внутри волоса видны споры *T.violaceum*, располагающиеся по его длине в виде рядов или цепочек (тип «эндотрикс»). При глубокой трихофитии споры обнаруживаются как внутри, так и снаружи волоса (тип «эктотрикс»).

Микологический метод. Исследуемый материал сеют на среду Сабуро с глюкозой, гентамицином и пенициллином, агар Сабуро с метиленовым синим и стрептомицином или картофельный декстрозный агар. Посевы инкубируют при комнатной температуре 3–4 недели. Идентифицируют грибки по морфологическим и культуральным свойствам. Внутривидовая идентификация проводится по биохимическим свойствам.

Аллергологический метод. Внутривоковую пробу ставят путем введения 0,1 мл трихофитина. Положительная реакция характеризуется появлением через 24–48 ч красноты и инфильтрата.

Разработана ПЦР-диагностика трихофитии.

Лечение. Для лечения трихофитии используют противогрибковые антибиотики (гризеофульвин, тербинафин, итраконазол, флуконазол и др.). При неосложненных трихофитиях препараты назначают местно. Основным методом лечения трихофитии волосистой части головы является системная терапия. Для превентивного лечения контактировавших с больным и обработки носителей используют противогрибковые шампуни. Пораженные ногтевые пластинки удаляют.

Возбудитель фавуса (*Trichophyton schoenleinii*)

Фавус (парша) – хроническое заболевание, главным образом детей, вызываемое *T.schoenleinii*. Антропоноз. Грибок поражает кожу, волосы, ногти. Характерным для фавуса является образование скутул (*scutula*, от лат. щиток) – корок грязно-серого или желтого цвета, состоящих из скоплений спор, мицелия, клеток эпидермиса и жира.

Морфология и физиология. В чистой культуре *T.schoenleinii* представлен септированным мицелием с утолщениями и ветвлениями, напоминающими канделябры или рога оленя, а также артроспоровым мицелием, хламидоспорами и макроконидиями (8x50 мкм).

На среде Сабуро грибки образуют восковидные, с неровным краем желто-коричневые колонии. Обратная сторона колонии может быть от бесцветной до желто-оранжевой.

Патогенез. Возбудитель фавуса поражает эпидермис, волосы и ногти вследствие прямого контакта здорового человека с зараженными чешуйками или волосами больного. Гифы грибка прорастают в роговой слой.

T.schoenleinii вызывает дерматомикоз бороды и усов – инфекционное поражение волосяных фолликулов. Основные проявления – папулы и пустулы на коже лица.

В начале инфекции на месте внедрения возбудителя вокруг волосяного фолликула появляется маленькое красное пятно или папула, затем в центре – желтая пустула. Очаг растет в размерах и формируется скутула. Сформировавшаяся скутула представляет собой сухую блюцеобразную корку, из центра которой выходит волос. Скутулы плотно прикреплены к коже и снимаются с трудом, оставляя после себя розово-красную эрозию. Каждая скутула по существу является колонией грибка. При распространенном фавусе скутулы сливаются, покрывая большую часть головы, от них исходит неприятный, «мышинный» запах.

При фавическом типе поражения волос гифы *T.schoenleinii* проникают внутрь волоса. Волосы легко извлекаются, но не обламываются вследствие низкой интенсивности развития возбудителя и гибели проникших в сердцевину волоса гиф.

Микробиологическая диагностика. В зависимости от локализации процесса исследуют волосы, чешуйки кожи, соскобы из глубоких слоев ногтя.

Микроскопический метод. Волосы, чешуйки эпидермиса, кусочки ногтевой пластинки измельчают и вносят в каплю 10-20% раствора гидроксида калия на

предметном стекле. После нагревания микроскопируют при малом увеличении. В чешуйках наблюдается ветвящийся септированный мицелий с артросторами. Внутри пораженного волоса обнаруживаются пузырьки газа и элементы грибка: септированный и несептированный мицелий, ветвящиеся гифы, круглые и четырехугольные гифы, скопления спор («эндотрикс»).

Микологический метод. Исследуемый материал сеют на среду Сабуро с глюкозой, гентамицином и пенициллином, на агар Сабуро с метиленовым синим и стрептомицином или на картофельный декстрозный агар. Посевы инкубируют при комнатной температуре 3-4 недели. Идентифицируют *T.schoenleinii* по морфологическим и культуральным свойствам.

Аллергологический метод. Внутрикожную пробу ставят путем введения 0,1 мл фафина (аллергена, приготовленного из *T.schoenleinii*). Положительная реакция характеризуется появлением через 24–48 ч красноты и инфильтрата.

Лечение. Основным методом лечения является системная противогрибковая терапия препаратами гризеофульвин, тербинафин, интраконазол, флуконазол.

Возбудители подкожных микозов

Возбудители подкожных или субкутанных микозов могут находиться в почве, древесине или на гниющих растениях. В организм человека эти грибки попадают через микротравмы кожи (при ссадинах, занозах, повреждениях ног при ходьбе без обуви и др.). При подкожных микозах в воспалительный процесс вовлекаются глубокие слои кожи, подкожные ткани, мышцы и фасции. Возбудитель может медленно лимфогенно диссеминировать с развитием фунгемий и вовлечением в инфекционный процесс костей и суставов. Заболевание протекает хронически с образованием узлов, отеков и свищей. К подкожным микозам относятся споротрихоз, хромобластомикоз, феогифомикоз и эумикотическая мицетома.

Возбудитель споротрихоза *Sporothrix schenckii*

Споротрихоз (болезнь Шенка-Берманна) – хроническое гранулематозное заболевание с локальным поражением кожи, подкожной клетчатки и лимфоузлов. Споротрихоз распространен повсеместно, но чаще встречается в тропиках и субтропиках.

Морфология и физиология. *S. schenckii* относится к диморфным грибкам. В организме он находится в дрожжевой (тканевой) форме, образуя овальные, сигарообразные клетки диаметром 2–6 мкм («челночки»). Встречаются также астероидные тела (10–20 мкм), образованные дрожжеподобными клетками и окруженные радиально расположенными структурами, напоминающими лучи.

Мицелиальная форма состоит из септированного разветвленного мицелия со скоплениями овальных конидий в виде «цветов маргаритки». Конидии связаны с гифами волосками, отсюда их название – *Sporothrix*. Взрослые культуры формируют хламидиоспоры.

S. schenckii хорошо растут на глюкозном агаре, среде Сабуро. Диморфизм грибка связан с температурным режимом культивирования. При 18-30⁰С образуют складчатые серые, желто-коричневые или черные колонии, состоящие из тонкого септированного мицелия. Культивирование при 37⁰С на обогащенных белком и витаминами средах приводит к образованию на 4-6 сут. мягких желтоватых колоний, образованных дрожжеподобными клетками. Позднее колонии становятся серыми и бугристыми.

В жидких средах грибки образуют войлокообразный комок на дне и складчатую серую пленку на поверхности.

Патогенез. Мицелиальная форма *S. schenckii* встречается в почве, на гниющем растительном материале, на поверхности растений (например, шипах розы), в древесине, воде и в воздухе. Заражение происходит чаще при сельскохозяйственных работах.

Возбудитель попадает в организм контактным путем через микротравмы на коже (болезнь любителей роз) или аэрогенным путем (легочная форма).

Инкубационный период может варьировать от 1 до 12 нед. На месте проникновения *S. schenckii* через поврежденную кожу образуются язва неправильной формы (споротрихозный шанкр), узелки или абсцессы. Распространение по организму происходит лимфогенно. По ходу лимфатических сосудов формируются узелки с последующим их изъязвлением. Наиболее распространенная форма заболевания – лимфангический (лимфокожный) споротрихоз. Пораженные участки уплотнены и безболезненны. В воспалительной реакции участвует ГЗТ.

Может произойти диссеминация возбудителя с развитием висцерального споротрихоза с поражением легких, костной системы, органов брюшной полости и мозга. Диссеминированный споротрихоз развивается обычно на фоне выраженного иммунодефицита и может закончиться летально. Возможно развитие и первичного легочного споротрихоза.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит гнойное отделяемое и биопсийный материал.

Микроскопический метод. При микроскопическом исследовании мазка или биоптата из очага поражения выявляют дрожжеподобные клетки и «астероидные тела» грибка. При незначительном количестве *S. schenckii* в материале выявление его при микроскопии затруднено.

Микологический метод. Чистую культуру грибка выделяют культивированием на питательных средах в течение 7-10 дней. При температуре 22-25 °С развивается мицелиарная форма, а при 37 °С – дрожжевая. Идентифицируют грибок морфологически.

Биологический метод. При интестестулярном введении взвеси мицелия морским свинкам происходит его переход в дрожжевую форму.

Серологический метод. В сыворотке крови больных выявляют антитела в РА, РП, ИФА и др. Серологические исследования являются вспомогательными, часто выявить антитела не удается.

Аллергологический метод. Разработана кожно-аллергическая проба с антигенами грибка.

Лечение. Локальные поражения лечат йодидом калия, а системные – амфотерицином В или производными имидазола.

Возбудители хромобластомикоза

***Fonsecaea compacta*, *F.pedrosoi*, *F.dermatitidis*, *Phialophora verrucosa*,
Cladophialophora carrionii, *Exophiala jeanselmei*, *Rhinosporidium seeberi***

Хромобластомикоз (хромомикоз, болезнь Педросо, веррукозный дерматит) – хроническое грануломатозное заболевание с поражением кожи, подкожной клетчатки обычно нижних конечностей. Возбудители хромомикоза – диморфные грибки. Наряду с возбудителями феогифомикозов и мицетомы они относятся к демациевым грибкам, которые характеризуются коричнево-черным цветом колоний и клеточных стенок грибка из-за наличия у них меланина.

Заболевание регистрируется повсеместно, но чаще встречается в тропиках и субтропиках. Чаще других, в том числе и на территории России встречаются *Fonsecaea pedrosoi* и *Phialophora verrucosa*.

Морфология и физиология. Грибки обнаруживаются в тканях и экссудатах в виде скоплений округлых делящихся клеток диаметром 10 мкм. На питательных средах образуют мицелиальную форму, состоящую из септированного мицелия и разнообразных конидий.

Грибки растут на среде Сабуро в виде пушистых темно-коричневых колоний. В жидких средах дают придонный рост в виде черных ватообразных комков.

Патогенез. Возбудители хромобластомикоза обитают в почве, на растениях, в гнилой древесине, лесной подстилке. Грибки передаются контактным путем при повреждении кожи. Больной не заразен для окружающих.

Грибок попадает в микротравмы кожи чаще ступней и голени. На коже в месте проникновения возбудителя формируется папула, затем образуется бородавчатый узелок. В центре воспалительного очага располагаются клетки возбудителя в тканевой форме, представленной склеротическими тельцами (клетки, окруженные толстой оболочкой). Склеротические тельца обладают значительной устойчивостью к внешним воздействиям и противогрибковым препаратам.

Для динамики заболевания характерны сателлитные поражения, которые формируются вокруг первичного очага и придают ему вид цветной капусты. Могут появляться абсцессы и рубцовые изменения. В воспалительных реакциях участвует ГЗТ. Развивается гранулематозное воспаление и фиброз. Персистенция возбудителя обусловлена толщиной его клеточной стенки и определяет хроническое течение заболевания. Кроме того, меланины клеточной стенки препятствуют фагоцитозу. Обычно поражение ограничено кожей и подкожной клетчаткой, редко могут наблюдаться поражения лимфатических сосудов. Для заболевания характерно медленное развитие. Редким осложнением хромомикоза является карциноматозное перерождение очагов. Метастазы развиваются на слизистой оболочке рта, в лимфатических узлах, костях.

Rhinosporidium seeberi вызывает риноспоридиоз – хроническую гранулематозную болезнь, сопровождающуюся образованием больших полипов и повреждений носа или конъюнктивы (обычно в Индии и Шри-Ланке).

Микробиологическая диагностика. Материалом для диагностики служат биоптат очага поражения, отделяемое язв, корки и кожные чешуйки, взятые при соскобе.

Микроскопический метод. Основной задачей лабораторной диагностики является обнаружение тканевой формы возбудителя – склеротических телец в патологическом материале или биоптате, обработанном 10% КОН. Это округлые образования до 10-12 мкм в диаметре, коричневые, с толстыми стенками («медные грошки»). По Романовскому-Гимзе стенки клеток окрашиваются в зеленый цвет, по Цилю-Нильсену – в красный. Исключение составляет *Exophiala jeanselmei*, образующий септированные гифы и *Rhinosporidium seeberi*, образующий спорангии и спорангиоспоры.

Микологический метод. Для выделения чистой культуры возбудителя материал от больного засевают на среду Сабуро с антибиотиками. Колонии грибов растут медленно (5-30 дней). Идентифицируют грибки морфологически.

Лечение. Для лечения хромобластомикоза применяют интраконазол, 5-флуцитозин и амфотерицин В. Проводят хирургическое удаление поврежденных участков. В тяжелых случаях единственной альтернативой остается ампутация конечности.

Возбудитель феогифомикоза

Представители родов *Exophiala*, *Phialophora*, *Wangiella*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladophialophora*, *Phaeoannellomyces*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Phoma*

Феогифомикоз (феомикотическая киста) – группа инфекционных заболеваний кожи и подкожных тканей, вызываемых несколькими темноокрашенными (демациевыми) плесневыми грибами. Чаще других встречаются *Exophiala jeanselmei* и *E. dermatitidis*. Заболевание распространено повсеместно, но чаще встречается в странах с теплым климатом.

Морфология и физиология. Клетки грибов представлены септированными гифами или отдельными округлыми клетками, которые размножаются почкованием или делением с образованием перегородок.

Патогенез. Природными источниками возбудителей служит почва, перегной, гниющие остатки растений и древесины. От больного человека грибки не передаются.

Грибки попадают из почвы в микроповреждения кожи с шипами растений, щепками или при порезах. Попадая в ткани человека, грибки вызывают воспалительную грануломатозную реакцию. Вначале образуется небольшой абсцесс с гнойным содержимым и возбудителем внутри. Затем абсцесс растет, и вокруг него образуется капсула – так называемая феогифомикозная киста. Выделяют 3 стадии развития кисты: туберкулоидную, когда инфильтрат представлен скоплением эпителиоидных и гигантских клеток; звездчатого абсцесса, переход к которому характеризуется развитием некроза; и флюктуирующего абсцесса, уже окруженного капсулой. У больных с иммунодефицитом очаг может изъязвляться и захватывать подлежащие ткани.

Грибки могут вызвать оппортунистические инфекции, например синусит (виды *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Alternaria* у больных с хроническим аллергическим ринитом или иммуносупрессией), и абсцесс мозга при иммунодефицитах (чаще *Cladophialophora bantiana*).

Микробиологическая диагностика. В качестве материала для диагностики используют соскобы кожи, биоптаты тканей, мокрота, цереброспинальная жидкость.

Микроскопический метод. В материале, обработанном 10% раствором КОН, обнаруживаются коричневые дрожжеподобные клетки, псевдогифы и септированные гифы. Отделяемое перед исследованием рекомендуется центрифугировать, и для изучения взять осадок.

Микологический метод. Для выделения чистой культуры грибка материал засевают на среду Сабуро и идентифицируют культуру по морфологическим свойствам.

Лечение. Используют хирургическое удаление пораженных участков, назначают амфотерицин В, флуцитозин, кетоконазол.

Возбудители эумикотической мицетомы

Madurellagrisea*, *Phialophora cryanescens*, *Exophiala jeanselmei*, *Pseudallescheria boydii*, *Acremonium (Cephalosporium) falciforme*, *Leptoshaeria senegalensis*, *Curvularia spp.

Эумикотическая мицетома (эумицетома, мадуромикоз, «мадурская нога») – хронический гнойно-воспалительный процесс подкожной клетчатки и смежных тканей чаще стопы, реже кисти. Возбудителями являются демасиевые грибки разных таксономических групп. Схожее заболевание вызывают актиномицеты (актиномицетома) родов *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces*, *Actinomadura*. Мицетома чаще встречается в тропиках и субтропиках.

Морфология и физиология. Чаще всего мицетому вызывает *Phialophora cryanescens*. Грибки образуют септированный мицелий с толстыми гифами и хламидоспорами. В тканях возбудители способны образовывать разноцветные (в зависимости от вида) микроколонии, содержащие разноцветные зерна. Зерна мицетомы, иногда называемые склероциями, состоят из массы грибковых клеток в измененной мицелиальной формы. По мере роста микроколонии возбудителя в ткани, клетки ее периферической зоны перестраивают свой цитоскелет и усиливают образование полисахаридов клеточной стенки, за счет чего она утолщается. Зерна скреплены эозинофильным цементирующим веществом, состоящим как из воспалительных белков макроорганизма, антител, преимущественно IgM, так и веществ, синтезированных возбудителем, например меланинами.

Растут грибки на средах без циклогексимида. Колонии вырастают на 5–10 сут.

Патогенез. Возбудители мицетомы обитают в почве и на растениях. Передаются контактным путем в результате травматической имплантации возбудителя. Возможно заражение при загрязнении ран или ссадин землей. Единой теории патогенеза мицетомы – полиэтиологического заболевания с единой клинической картиной – не существует. Возбудители проникают в организм через поврежденную кожу. Внедрение возбудителя вызывает гнойное воспаление с образованием гранулем и абсцессов. Абсцессы открываются на поверхность кожи свищевыми ходами. Деструктивный процесс

затрагивает фасции, мышцы и кости. Развивается фибринозная ткань. Чаще поражаются нижние конечности. Стопа отекает и деформируется. Вовлечение глубоких тканей приводит к распространению гнойного процесса на кровеносные сосуды и нервы.

Возможна также аэрогенная передача с поражением дыхательных путей.

Реже наблюдаются абсцессы головного мозга, развивающиеся при нырянии в загрязненных водах, а также при иммунодефицитах. У ВИЧ-инфицированных возможны фунгемии с развитием эндофтальмита, остеомиелита, эндокардита, абсцессов в легких и щитовидной железе.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат отделяемое из свищевых ходов, биопсийная ткань, перевязочный материал.

Микроскопический метод. В гное, биоптате, обработанных КОН, выявляют характерные разноцветные зерна (0,5–2 мкм в диаметре), септированные гифы и хламидоспоры грибов.

Микологический метод. Перед посевом на питательную среду зерна рекомендуется промыть в физиологическом растворе. Чистую культуру возбудителей выделяют на питательных средах и идентифицируют по морфологическим свойствам.

Лечение. Применяют 5-флуцитозин, кетоконазол и амфотерицин В. Проводят также хирургическое удаление пораженных участков.

Возбудители глубоких микозов

Возбудителями глубоких или системных микозов являются диморфные грибки, обитающие в почве, на разлагающихся органических субстратах. В организме человека возбудители переходят из инфекционной плесневой формы в неинфекционную, но инвазивную, дрожжевую.

Грибки, вызывающие глубокие микозы встречаются в определенных географических областях и их можно считать природно-очаговыми эндемическими инфекциями. Так как инфицирование чаще всего происходит при вдыхании грибка, то первичные очаги размножения выявляются в легких. Поражение дыхательных путей обычно протекает легко и спонтанно проходит. Редко возникают диссеминированные формы с вовлечением внутренних органов (системные микозы). Прогноз при диссеминированных формах неблагоприятный.

Основными возбудителями респираторных эндемических микозов являются *Histoplasma capsulatum* (вызывает гистоплазмоз), *Blastomyces dermatitidis* (бластомикоз), *Coccidioides immitis* (кокцидиоидоз), *Paracoccidioides brasiliensis* (паракокцидиоидоз), *Cryptococcus neoformans* (криптококкоз).

Возбудитель гистоплазмоза

Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii

Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга) – природно-очаговый глубокий микоз, характеризующийся преимущественным поражением дыхательных путей. Впервые возбудителя обнаружил Дарлинг (1905) в гистиоцитах и принял его за плазмодиеподобный организм (отсюда название – гистоплазмоз). Гистоплазмоз встречается повсеместно, но эндемичным заболеванием является для США, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, Австралии и Африки.

Различают два варианта *H. capsulatum*: *capsulatum* и *duboisii*. *H. capsulatum* var. *capsulatum* вызывает американский гистоплазмоз, а *H. capsulatum* var. *duboisii* – африканский.

Гистоплазмоз – сапроноз, возбудитель обитает в почве, его рост стимулируют экскременты летучих мышей и птиц.

Морфология и физиология. *H. capsulatum* является диморфным грибом: природной (сапрофитической) формой является мицелиальная фаза грибка, а тканевой (паразитической) – дрожжеподобная. Мицелиальная фаза представлена септированным

мицелием толщиной 1–5 мкм, микроконидиями сферической или грушевидной формы диаметром 1–6 мкм, бугристыми макроконидиями диаметром 10–25 мкм. Дрожжевая форма представлена округлыми клетками размерами у *H. capsulatum* var. *capsulatum* – 1,5–2х3–3,5 мкм, у *H. capsulatum* var. *duboisii* – 15–20 мкм.

H. capsulatum хорошо растет на питательных средах при pH 5,5–6,5 в виде блестящих мягких колоний при 37⁰С. Культивирование грибка при 22–30⁰С приводит к образованию белого волокнистого мицелия. Грибок является строгим аэробом, нуждается в ряде витаминов группы В, утилизирует липиды, не разжижает желатин, не створаживает молоко, не гидролизует альбумин, восстанавливает нитраты в нитриты.

При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены h и m, которые можно определять с помощью иммунодиффузии в геле.

Патогенез. Источником возбудителя для человека служит почва эндемических зон. Больные люди и животные не заразны для окружающих. Основной механизм заражения – аэрогенный, путь воздушно-пылевой (вдыхание почвенного аэрозоля, загрязненного конидиями грибка). Входными воротами инфекции является слизистая дыхательных путей.

Считается, что микроконидии более вирулентны за счет малых, по сравнению с макроконидиями размеров. Попав в легкие конидии грибка захватываются альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых они трансформируются в мелкие (3–6 мкм) дрожжеподобные клетки. Гистоплазмы быстро внедряются в легочную ткань и формируют первичный легочной очаг грануломатозного воспаления. Гранулемы при гистоплазмозе – «гистоплазмомы» состоят из лимфоцитов, моноцитов и фибробластов, иногда имеют очаг казеоза. Гранулемы позже кальцинируются.

При первичной инфекции может развиваться кратковременная фунгемиа, приводящая к образованию гранул в печени и селезенке, богатых макрофагами. Грибок может диссеминировать в лимфатические узлы средостения, где образуются воспалительные и грануломатозные очаги, которые затем некротизируются, изъязвляются или перитифицируются.

Заболевание чаще протекает бессимптомно. Первичный (острый) гистоплазмоз легких – гриппоподобное заболевание, длящееся несколько недель и имеющее благоприятный прогноз. У части больных может развиваться хронический гистоплазмоз легких. При этом в легких образуются милиарные, множественные узелковые или паренхиматозные поражения, напоминающие туберкулезные очаги. У пациентов с иммунодефицитами, стариков и детей может возникать гематогенная диссеминация с поражением внутренних органов (острый диссеминированный гистоплазмоз); процесс быстро прогрессирует и может привести к летальному исходу.

Гистоплазмоз считается ВИЧ-ассоциированной инфекцией, а его диссеминированная форма – СПИД-индикаторным заболеванием.

H. capsulatum var. *duboisii* вызывает поражения кожи, подкожной клетчатки и костей у сельских жителей и у лиц, контактирующих с почвой и пылью. Кроме человека этим микозом могут болеть обезьяны.

Иммунитет при гистоплазмозе клеточный, нестерильный. Иммунный ответ не приводит к полной элиминации возбудителя. У лиц, переболевших гистоплазмозом, возможны реинфекции и реактивации заболевания из сохранившегося очага в легком. Иммуноглобулины не защищают от развития заболевания. Высокие титры антител отмечаются на фоне неэффективного клеточного иммунного ответа и прогрессирования инфекции.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит мокрота, СМЖ, кровь, моча, костный мозг, биоптаты внутренних органов и отделяемое язв. Работа с возбудителем проводится в лабораториях особо опасных инфекций.

Микроскопический метод. Дрожжеподобные клетки *H. capsulatum* обладают небольшими размерами и располагаются внутриклеточно (обычно в фагоцитах), поэтому

их трудно обнаружить. *H. capsulatum* var. *duboisii* могут обнаруживаться внеклеточно. Наилучшие результаты приносит микроскопия мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе или Райту.

Для гистологического исследования препараты–срезы окрашиваются реактивом Шиффа, но наиболее четкие результаты дает метод Гомори-Грокотта: дрожжевые клетки окрашиваются в черный или коричневый цвет. Возбудитель можно обнаружить в цитоплазме лимфоцитов, гистиоцитов в виде небольших округлых одиночных или почкующихся клеток.

Микологический метод. Для выделения чистой культуры материал засевают на среду Сабуро, сывороточный или кровяной агар. Часть посевов инкубируют при 22-30⁰С, часть при 37⁰С. Можно заражать куриные эмбрионы. Для стимуляции роста в среды добавляют тиамин, для подавления роста бактерий – пенициллин и стрептомицин. Культуру идентифицируют по морфологическим признакам и результатам биопробы на мышах. В течение 2–6 нед появляются беловатые или рыжевато-коричневые колонии, образованные мелкими (5–6 мкм) овальными дрожжеподобными клетками. Культивирование при 25⁰С приводит к образованию белого волокнистого мицелия. Зрелые колонии содержат бугорчатые макроконидии или мелкие каплевидные микроконидии.

При культивировании в жидкой среде определяют накопление экзоантигенов с помощью реакции иммунодиффузии в геле.

Для экспресс-диагностики используют определение антигена в крови, моче, спинномозговой жидкости и БАЛ радиомунным методом или ИФА. Для определения генома возбудителя в клиническом материале используется ПЦР.

Биологический метод. Материалом от больного можно заражать внутрибрюшинно мышей. Через 4 нед животных забивают и из печени и селезенки выделяют чистую культуру грибка.

Серологический метод. Можно определять накопление антител в РП, РИФ, РСК, иммунодиффузии и реакции латекс-агглютинации с гистоплазмином.

Аллергологический метод. Для диагностики используют кожно-аллергическую пробу с гистоплазмином – аллергеном, полученным из фильтрата культуры грибка в мицелиальной фазе.

Основными недостатками серологического и аллергологического метода диагностики гистоплазмоза являются перекрестные реакции с возбудителями микозов и большой интервал между началом заболевания и появлением положительных результатов.

Лечение. Первичный легочной гистоплазмоз и очаговые легочные поражения не требуют специфической терапии. Диссеминированные поражения лечатся амфотерицином В, интраконазолом, флуконазолом и кетоконазолом.

Возбудитель бластомикоза

Blastomyces dermatitidis

Бластомикоз (североамериканский бластомикоз, болезнь Джилкрайста) – хронический микоз, первично повреждающий легкие и склонный к гематогенной диссеминации у некоторых больных, приводящей к поражению кожи и подкожной клетчатки, костей и некоторых внутренних органов. Заболевание чаще встречается у мужчин.

Морфология и физиология. *B. dermatitidis* – двухфазный грибок. Природной (сапрофитической) формой является мицелиальная фаза грибка, а тканевой (паразитической) – дрожжеподобная фаза. Мицелий ветвящийся септированный, поперечным размером около 3 мкм. Микроконидии округлые, овальные или грушевидные размером 2x10 мкм, прикрепляющиеся к боковым конидиеносцам. В большом количестве выявляются бугристые хламидоспоры, напоминающие макроконидии гистоплазм. Дрожжевые клетки крупные (10–20 мкм), многоядерные, с двухконтурной клеточной

стенкой несут единичные почки, прикрепляющиеся к материнской клетке широким основанием.

Грибок растет на обычных питательных средах. На глюкозном агаре Сабуро при 20-30 °С образует колонии с воздушным мицелием. Сначала образуются складчатые либо восковидные колонии. По мере роста воздушных гиф они становятся серыми или коричневыми. Мицелиальная форма может быть преобразована в дрожжевую (тканевую) при пересеве на кровяной агар или выращивании при 37 °С. Дрожжевая фаза образует кремово-желтые (цвета сливочного масла) колонии.

При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантиген А, который можно определить с помощью иммунодиффузии в геле. В соответствии со структурой экзоантигенов дрожжевых клеток у *V. dermatitidis* выделяют серовары А и В (наиболее распространен серовар А). *V. dermatitidis* обладает общими антигенами с *H. capsulatum*.

Кроме человека blastomикозом болеют собаки и лошади.

Патогенез. Blastomикоз – сапроноз; естественной средой обитания грибка является почва эндемичных зон (южные и южно-центральные штаты США, Канада, Южная Америка и Африка).

Источником возбудителя является почва эндемичных зон. Механизм передачи – аспирационный, путь – воздушно-пылевой. Входными воротами служат слизистые верхних дыхательных путей. Восприимчивость населения – всеобщая, но больные не заразны для окружающих.

Инфекционной формой являются клетки плесневой фазы *V. dermatitidis*: фрагменты мицелия и конидии, размером до 5 мкм. Заражение происходит при ингаляции микроконидий грибка, которые попадают в легкие, где развиваются первичные очаги воспаления. Там микроконидии трансформируются в дрожжевые клетки крупных размеров. В месте внедрения возбудителя формируется воспалительная реакция, вначале с преобладанием нейтрофилов и образованием абсцессов, затем с преобладанием макрофагов и формированием инфекционной гранулемы. Воспаление носит на начальных этапах гнойный характер, затем – гранулематозный. Выраженные процессы альтерации предопределяют массивность выделения грибка с патологическим материалом.

Течение развивающейся пневмонии может быть доброкачественным. Очаг инфекции ограничивается частью легочной ткани и прикорневых лимфатических узлов, происходит самопроизвольное выздоровление. Прогрессирование инфекции в легких происходит при малой эффективности клеточного иммунного ответа. Распространенная пневмония нередко приводит к гибели больного, несмотря на своевременное лечение.

Развитию микоза способствуют сахарный диабет, туберкулез, гемобластозы, иммуносупрессивные состояния; в таких случаях blastomикоз проявляет склонность к гематогенной диссеминации. Диссеминированная (системная) форма заболевания может развиваться спустя несколько лет после первичного легочного поражения. В патологический процесс могут вовлекаться любые органы, но чаще поражаются кожа, кости, органы мужской мочеполовой системы, надпочечники.

Имеют место случаи первичного blastomикоза кожи, развившегося после травмы. При кожной форме заболевания первичные очаги представлены узелками, из которых формируются веррукозные язвы с нависающими краями. Участки изъязвления с гнойным отделяемым чередуются с зонами рубцевания. Язвенные поражения могут охватывать слизистую оболочку ротовой полости, распространяясь на глотку и гортань.

Иммунитет развивается по клеточному типу. Большинство конидиев возбудителя поглощается и уничтожается нейтрофилами. Кроме того, альвеолярные макрофаги препятствуют переходу конидиев в дрожжевую фазу. Клетки дрожжевой фазы более успешно противостоят фагоцитозу и не поглощаются нейтрофилами. Без стимула со стороны лимфоцитов макрофаги поглощают, но не переваривают клетки возбудителя. Образование антител при blastomикозе не защищает от прогрессирования болезни.

Микробиологическая диагностика. Исследуемым материалом служит гной из свищей и абсцессов, ликвор, мокрота, лаважная жидкость, моча, пунктат лимфатических узлов, секрет простаты.

Микроскопический метод. В нативном препарате, осветленном щелочью, обнаруживают круглые или овальные крупные дрожжевые клетки с двухконтурной клеточной стенкой, которые образуют единичную почку с широким основанием. В гистологических препаратах возбудитель обнаруживают после окраски по Райту или по Романовскому-Гимзе.

Микологический метод. Выделение возбудителя обязательно для постановки диагноза бластомикоза, поскольку клинические данные, результаты микроскопии и гистологического исследования зачастую неспецифичны. При проведении микологического исследования необходимо соблюдать правила работы с возбудителями 2-ой группы патогенности. Для выделения чистой культуры исследуемый материал сеют на среду Сабуро, сахарный агар, пивное сусло и выращивают в течение 4–6 нед при 20–25 °С. Бластомицеты образуют на средах складчатые или воскоподобные белые колонии, которые по мере роста воздушного мицелия становятся серыми или коричневыми. Идентификацию грибов проводят по морфологическим свойствам, по способности трансформироваться в дрожжевую форму при температуре 37 °С, по выработке экзоантигена А и в ПЦР.

Характерные морфологические элементы мицелиальной фазы удается наблюдать на 2–3-й нед инкубации. В мазках из культуры грибка обнаруживают капсулу, широкий септированный мицелий с толстыми стенками. Конидии круглые, овальные или грушевидные. В старых культурах образуются хламидоспоры.

Для определения способности к диморфному росту инокулят плесневой культуры вносят в агар с экстрактом сердца и мозга, дополненный 10% эритроцитов барана, или в агар с цистеином и гемоглобином. В течение 7–10 сут при температуре 37 °С появляются колонии, образованные типичными дрожжеподобными клетками.

Экзоантиген мицелиальной формы грибка определяют в реакции иммунодиффузии с диагностической сывороткой и концентрированным экстрактом бульонной или агаровой культуры возбудителя.

Для экспресс-диагностики используют ПЦР.

Биологический метод. Биопробу ставят путем заражения белых мышей с последующим посевом пораженной ткани на питательные среды.

Серологический метод. Применяют РСК. Антитела в достаточных титрах выявляются на поздних стадиях заболевания. Через 2–3 нед заболевания антитела можно выявить у большинства больных в реакции иммунодиффузии. Серологическая диагностика бластомикоза малоэффективна, ее рекомендуется использовать для оценки эффективности лечения.

Аллергологический метод. Внутрикожные аллергические пробы ставят с аллергеном из культуры *V. dermatitidis* – бластомицином. Ввиду перекрестных реакций диагностическая ценность пробы невысока.

Лечение. Препарат выбора – кетоконазол. Для лечения неясных и быстро прогрессирующих форм применяют амфотерицин В.

Возбудитель кокцидиоидоза *Coccidioides immitis*

Кокцидиоидоз (болезнь Вернике-Посады, кокцидиоидомикоз) – эндемичный системный микоз с преимущественным поражением дыхательных путей.

Морфология и физиология. *C. immitis* – диморфный грибок, природной (сапрофитической) формой его является мицелиальная фаза, а тканевой (паразитической) – дрожжеподобная. Мицелий септированный, шириной 2–4 мкм, лишен микроконидий. По мере роста культуры цитоплазматическое содержимое концентрируется, мицелиальная

трубка в области септ запустевает, затем клеточная стенка мицелия разрывается, и мицелиальная нить распадается на артроспоры шириной 1,5–2,3 мкм и длиной 1,5–15,0 мкм. Фрагментация наблюдается на 10–12-е сут культивирования. На нитях субстратного мицелия образуются терминальные и интеркалярные хламидоспоры.

В организме хозяина артроспоры трансформируются в тканевую форму – сферулу (мегаталлоспору). Сферулы (рис. 11) представляют собой округлые образования размером 20–90, реже – 200 мкм с мощной двухконтурной клеточной стенкой шириной до 5 мкм, окружающей мелкие эндоспоры.

Грибок не требователен к питательным средам; на среде Сабуро образует при комнатной температуре разнообразные пушистые ватообразные колонии белого, серого или коричневого цвета, имеющие субстратный и воздушный мицелий. В это время образуются многочисленные артроспоры бочковидной и прямоугольной формы.

S. immitis ассимилирует (без ферментации до кислоты и газа) многие сахара. В мицелиальной фазе грибок продуцирует индуцибельный фермент эластазу. Аэроб. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены HS, F, HL, которые можно определить с помощью иммунодиффузии в геле.

Вирулентность связана с интенсивностью образования артроспор; снижение артроспорообразования у музейных штаммов сопровождается снижением их вирулентности. Как и у *P. brasiliensis* у *S. immitis* есть эстраген-связывающий белок, препятствующий переходу мицелиальной формы грибка в тканевую инвазивную форму. Это приводит к меньшей заболеваемости женщин.

Помимо человека, кокцидиоидозом болеют домашние животные, лошади, рогатый скот, разные дикие млекопитающие и змеи. От животных к человеку кокцидиоидоз не передается.

Патогенез. Экологической нишей грибка является почва эндемичных зон (западные и юго-западные штаты США, Центральная и Южная Америка). Почва является естественной средой обитания грибка, вовлечение в его жизненный цикл организма человека и животных – случайный момент и не является условием сохранения возбудителя как биологического вида. Как профессиональное заболевание кокцидиоидоз встречается у работников тех профессий, которые связаны с земляными работами в эндемичных районах.

Кокцидиоидоз – сапроноз. Источником возбудителя является почва эндемичных зон, в которой в течение влажного периода года идет интенсивный рост грибка, а с наступлением сухого сезона мицелий распадается на артроспоры, являющиеся единственным инфицирующим элементом. Больной человек не заразен для окружающих. Механизм передачи – аспирационный, путь – воздушно-пылевой. Редкие случаи заражения по механизму травматической инплантации наблюдаются у сотрудников лабораторий, работающих с культурой *S. immitis*. Восприимчивость населения – всеобщая, для возникновения болезни достаточно аспирации 10 артроспор. Наибольшему риску заражения подвержены лица с различными иммунодефицитами.

После заражения артроспоры в организме хозяина трансформируются в тканевую форму – сферулу (рис. 11). Внутри макроорганизма жизненный цикл возбудителя протекает в стадии сферул и эндоспор. Отдельные клетки мицелиальной фазы образуются очень редко, как правило, в стенке полостей (каверны в легких, пазухи носа). Внедрение возбудителя приводит к формированию очага воспаления. Воспаление при кокцидиоидозе сначала гнойное, затем гранулематозное. Преобладание гнойного характера воспаления ассоциируется с прогрессированием инфекции, диссеминацией и плохим прогнозом. Напротив, гранулематозный характер воспаления связывают с ограниченным характером инфекции, хорошим прогнозом и положительными кожными пробами. При разрыве клеточной стенки сферул содержащиеся в них эндоспоры распространяются по организму, что обеспечивает

диссеминацию возбудителя и формирование вторичных очагов. Развивается ГЗТ в форме узловой или многоформной эритемы.



Рис. 11 *Coccidioides immitis* в нативном препарате из мокроты после обработке КОН: видна заполненная эндоспорами округлая сфера возбудителя (Воробьев А.А., Кривошеин Ю.С., Ширококов В.П. Медицинская и санитарная микробиология.-М.: Издательский центр «Академия», 2003.-464 с.).

После аэрогенного заражения развивается первичная легочная инфекция, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно. У части инфицированных наблюдаются изменения в легких с образованием многочисленных мелких гранулем. При слиянии гранулем могут формироваться крупные очаги. Участки воспаления некротизируются, образуя каверны и абсцессы, которые могут сообщаться длинными свищевыми ходами с поверхностью кожи, вовлекая плевру, кости, подкожную клетчатку. При гематогенной диссеминации вторичные очаги могут возникнуть в любом органе. Чаще наблюдаются инфильтраты и абсцессы кожных покровов на голове, шее и конечностях. Могут также поражаться оболочки головного мозга, селезенка, печень, почки, надпочечники, сердце.

Вторичный кокцидиоидоз возникает у лиц с дефектами клеточным иммунитетом, что служит причиной развития тяжелой пневмонии с последующим распространением грибка по организму из первичного очага воспаления. Для вторичного генерализованного кокцидиоидоза характерна триада признаков:

1. хроническое течение: ремиссии сменяются обострениями в течение десятилетий;
2. наличие фистулезных ходов, открывающихся на поверхности тела, нередко удаленных от очага гнойного воспаления;
3. наличие сферул в патологическом материале.

Эта форма инфекции известна как кокцидиоидная гранулема и часто заканчивается смертельным исходом. Кокцидиоидоз относится к группе ВИЧ-ассоциированных инфекций.

Клеточный иммунный ответ – основное звено противостояния кокцидиоидной инфекции и невосприимчивости к повторному заражению. Основную роль играют Т-эффекторы, которые накапливаются на 2–3-й неделе заболевания. Фагоцитоз незавершенный, фагоциты не способны защитить организм на стадии проникновения возбудителя. Антитела и комплемент не играют роли в защите организма; напротив, наличие антител при отрицательной ГЗТ на антигены грибка является плохим прогностическим признаком.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат гной, мокрота, кровь, ликвор, биопсийный материал, суставная жидкость, спинномозговая жидкость.

Микроскопический метод. Микроскопическое исследование нативных препаратов позволяет обнаружить тканевую фазу грибка – сферулу (шаровидные с двухконтурной оболочкой образования, наполненные мелкими округлыми эндоспорами). Мокрота содержит мелкие сферулы, лишенные оболочек, часто принимаемые за измененные клетки собственно дыхательных путей. Для лучшего распознавания препараты окрашивают по Мак-Манусу, Романовскому-Гимзе или Райту.

Несмотря на характерную морфологию сферулы, возможны артефакты: макрофаги, содержащие фагоцитированные минеральные частицы («пылевые» клетки), а также скопления детрита гранулоцитов могут имитировать сферические структуры, трудноотличимые от тканевой фазы возбудителя. Диагностика, основанная лишь на поиске сферул, ведет к ложноположительным результатам. Простой способ, позволяющий исключить артефакты, заключается в проращивании сферул: патологический материал смешивают в равных объемах с дистиллированной водой, готовят препарат методом «раздавленной капли», покровное стекло герметизируют парафином и инкубируют при 37 °С. Истинная сферула через 4–6 ч порастает нитями мицелия, исходящими из эндоспор.

Микологический метод. Микологическое исследование проводят с соблюдением особого режима работы с патогенами 2-ой группы. На плотных питательных средах *S. immitis* образуют при температуре 37 °С колонии кожистой консистенции, растущие в субстрат; при температуре 25 °С развивается мицелиальная форма грибка.

Мицелий септирован, хламидоспоры крупные, расположены на концах и по бокам мицелия. Типичные толстостенные артроспоры, содержащие бочкообразные артроконидии, формируются на 10–12-й день инкубации.

Для идентификации грибков применяют реакцию иммунодиффузии или РИФ с сыворотками к экзоантигенам HS, F или HL кокцидий. Применяют также методы геноидентификации.

Биологический метод. Материалом интратестикулярно и интраперитонеально заражают самцов хомяков и морской свинки, что приводит к развитию тканевых форм грибка – сферул. Высоко чувствительны к возбудителю мыши, у которых после ингалирования единичных артроконидий развивается летальная инфекция. Ввиду высокой опасности и продолжительности биологическое исследование проводится редко.

Серологический метод. Антитела в сыворотке и спинномозговой жидкости (при подозрении на менингит) определяют методами ИФА (IgM, IgG), РП (IgM), РСК (IgG). Для эпидемических исследований в эндемичных очагах антитела определяют в реакциях латекс-агглютинации или иммунодиффузии.

Аллергологический метод. Внутрикожная аллергическая проба с кокцидиоидином (аллергеном из мицелиальной фазы *S. immitis*) и сферулином (аллергеном из тканевой фазы грибка) имеет диагностическое значение лишь у лиц, у которых она в начале заболевания была отрицательной; в иных случаях эта проба может служить показателем инфицированности и используется для определения границ эндемичной зоны. Диссеминированные формы часто дают состояние анархии.

Лечение. Для лечения первичной инфекции применяют амфотерицин В. Вторичный генерализованный кокцидиоидоз лечат кетоканазолом, миконазолом.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Для предупреждения внутрилабораторных заражений все манипуляции с подозрительными культурами надо производить после предварительной их заливки стерильным физиологическим раствором, что исключает распыление артроспор.

Возбудитель паракокцидиоза *Paracoccidioides brasiliensis*

Паракокцидиоз (паракокцидиомикоз, южноамериканский бластомикоз, синдром Лутца–Сплендоре–Алмейды) – хронический микоз, характеризующийся поражением легких, кожи, слизистых оболочек ротовой полости и носа с развитием у некоторых больных диссеминированной формы заболевания.

Морфология и физиология. *P. brasiliensis* – диморфный грибок из группы дейтеромицетов. Природной (сапрфитической) его формой является мицелиальная фаза, а тканевой (паразитической) – дрожжеподобная. При культивировании при температуре 37 °С *P. brasiliensis* формирует дрожжевую фазу, а при 20–30 °С – мицелиальную. Дрожжевые клетки – крупных размеров (10–60 мкм) с множественными почками диаметром 2–10 мкм. Мицелий грибка тонкий септированный с интеркалярными и терминальными хламидоспорами и микроконидиями размером 2–3 мкм. В пораженных тканях и в культуре клеток имеют дрожжевую форму с множественными почками («сателлитные клетки»).

Грибок неприхотлив к питательному субстрату, активно размножается в стерильной почве, овощах, воде. На естественных субстратах (дрожжевой экстракт, почвенная вытяжка) наблюдается интенсивная споруляция. На глюкозном агаре Сабуро при 20 °С грибок растет медленно, диаметр колоний достигает 2 см через 3 нед. Колонии вначале гладкие, позже формируется короткий воздушный мицелий от белого до бурого цвета. На кровяном агаре при 37 °С *P. brasiliensis* медленно образует колонии дрожжевого типа гладкие или мозговидноскладчатые.

При культивировании дрожжевых клеток в питательной среде накапливается фунгицидный метаболит, близкий по химической структуре к фенолу и бензойной кислоте, вызывающий денатурацию белка. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены 1, 2, 3, которые можно определить с помощью иммунодиффузии в геле.

Факторами патогенности являются полисахариды (α -глюканы) клеточной стенки микроконидий, мицелиальной и дрожжевой форм грибка, инициирующие образование гранулем. Важным фактором патогенности является белок gr43, рецептор к ламинину, за счет которого происходит адгезия к базальной мембране слизистой при повреждении эпителия.

P. brasiliensis обладает эстраген-связывающим комплексом. Действие эстрагенов препятствует переходу грибка в инвазивную дрожжевую фазу, что связывают с устойчивостью взрослых женщин к паракокцидиозу.

Патогенез. Паракокцидиоз – сапроноз. Естественной средой обитания грибка является почва эндемичных зон (Южная Америка, Мексика и др.).

Источник возбудителя – почва эндемичных зон. Механизм передачи – аспирационный, путь – воздушно-пылевой. Возможна имплантация микроконидий грибка через поврежденную слизистую. Восприимчивость населения неизвестна, среди заболевших преобладают сельские жители, преимущественно мужчины. Развитию заболевания способствует привычка чистить зубы расщепленными веточками и листьями, часто загрязненными конидиями или фрагментами мицелия возбудителя. Больные не заразны для окружающих. Большинство случаев заболевания зарегистрировано у лиц с нарушением иммунного статуса.

Микроконидии грибка попадают в нижние отделы дыхательных путей и фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Внутри них конидии превращаются в клетки дрожжевой фазы. Развивается неспецифическое воспаление с инфильтратом из полиморфноядерных лейкоцитов. Через несколько дней формируется инфекционная гранулема с эпителиоидными и гигантскими клетками. На месте воспалительной реакции развивается фиброз. Для хронических поражений свойственно гранулематозное воспаление межтучной ткани с фиброзом и некротическими проявлениями.

Очаги поражения локализуются также на коже и слизистой оболочке ротовой полости и носа. Кожные поражения носят язвенный или веррукозный характер, с участками нагноения и рубцевания. Обычно очаги множественные, реже встречаются единичные пустулезные поражения или подкожные абсцессы. Язвенные поражения кожи и слизистых оболочек сопровождаются увеличением регионарных лимфатических узлов. При диссеминации поражаются кости, надпочечники, печень, мозг, кожа и слизистые оболочки. У всех больных в воспалительный процесс вовлекается селезенка. Развитие прогрессирующих и диссеминированных форм связывают не только с первичной инфекцией, но и с реактивацией очага в легких (вторичная инфекция) вследствие иммунодефицита.

Иммунитет клеточный, антителообразование не защищает от развития инфекции. Высокие титры антител могут отмечаться на фоне прогрессирования заболевания. При паракокцидиомикозе, так же как при других бластомикозах развивается ГЗТ, которую можно выявить в кожных пробах с паракокцидиоидином.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит гной, ликвор, мокрота, моча, пунктат лимфатических узлов, материал из гранулематозных поражений.

Микроскопический метод. Изучают нативные, обработанные КОН или окрашенные по Граму, Романовскому–Гимзе и другими методами мазки из исследуемого материала. Клетки грибка крупные, имеют круглую или эллипсоидную форму и толстые стенки. Материнская клетка окружена мелкими дочерними почками и имеет вид короны или корабельного штурвала. Аналогичные клетки выявляются и в тканевых срезах. Морфология дрожжевой фазы настолько характерна, что при выявлении таких клеток диагноз не вызывает сомнений.

Микологический метод. *P. brasiliensis* относится к возбудителям 2-ой группы патогенности и требует соблюдения особого режима работы. Для выделения чистой культуры материал сеют на питательные среды с углеводами, кровяной и сывороточный агар, которые инкубируют при температуре 25–30 °С и 37 °С для получения соответственно мицелиальных и дрожжевых колоний. Возбудитель растет медленно, образуя через 3 нед белые или кремовые колонии, состоящие из дрожжевых клеток, окруженных множеством бластоконидий на узком основании («корабельный штурвал»). При более длительном культивировании появляются признаки мицелиального роста. Для идентификации грибка в реакции иммунодиффузии со специфическими сыворотками определяют тип экзоантигена.

Разработан метод ПЦР-диагностики паракокцидиомикоза.

Биологический метод. Биопробу ставят на мышцах или морских свинках, заражая их внутрибрюшинно исследуемым материалом и выделяя чистую культуру из их внутренних органов.

Серологический метод. Определяют антитела в сыворотке больных в РП, РСК или ИФА особенно на поздних сроках болезни. Диагностическое значение имеют РП и РСК в титре 1:16 и более с паракокцидиоидином (антигеном из культуры *P. brasiliensis*). Используют реакцию иммунодиффузии.

Аллергологический метод. Кожно-аллергическая проба ставится с аллергеном из тканевой формы грибка.

Лечение. Препарат выбора – кетоконазол; также применяют амфотерицин В.

Возбудитель криптококкоза

Cryptococcus neoformans

Криптококкоз (торулез, европейский бластомикоз, болезнь Буссе–Бушке) – подострый или хронический диссеминированный микоз, обычно наблюдаемый у лиц с выраженным иммунодефицитом. Характеризуется поражением кожи, слизистых оболочек полости носа и рта, крови, ЦНС.

Возбудитель криптококкоза – условно-патогенный дрожжеподобный грибок *Cryptococcus neoformans*.

Морфология и физиология. Грибок имеет форму круглых, реже овальных дрожжевых клеток размером 6–13 мкм (иногда до 20 мкм), которые окружены капсулой, размер которой может достигать 5–7 мкм, а порой превышает поперечник вегетативной клетки. Капсула состоит из кислого полисахарида, ее размеры напрямую зависят от вирулентности штамма.

Грибок неприхотлив к питательному субстрату и хорошо растет на обычных средах (Сабуро, сусло-агар, МПА), оптимальной является слабокислая или слабощелочная реакция среды. *C. neoformans* одинаково хорошо растет как при температуре 25 °С, так и при 37 °С, в то время как сапрофитные криптококки не способны размножаться при 37 °С. Грибок образует типичные блестящие сочные колонии, опосредованные наличием полисахаридной капсулы. На агаре Сабуро грибок может формировать блестящие кремово-коричневые колонии.

Биохимическая активность низкая, грибки инертны к сахарам, не утилизируют нитраты, проявляют уреазную активность. В качестве источника углерода могут использовать глюкозу, галактозу, мальтозу и сахарозу.

По структуре капсулярных полисахаридных антигенов выделяют четыре серовара *C. Neoformans*: А, В, С, D. Среди возбудителей доминируют серовары А и D; серовары В и С вызывают спорадические поражения в тропиках и субтропиках.

Фактором патогенности является капсула, защищающая возбудитель от действия фагоцитов и гуморальных защитных факторов, неспецифически активирующая субпопуляцию Т-супрессоров и индуцирующая расщепление компонентов комплемента и сывороточных опсонинов. Как возможный фактор патогенности рассматривается фермент фенолоксидаза, секретируемый грибом.

Патогенез. Источник инфекции – почва. Грибок выделен из почвы, гнезд голубей и помета этих птиц, из фруктовых соков, молока, масла. Возбудитель обитает в почве, загрязненной птичьим пометом (возможно искусственное заражение почв при использовании помета в качестве органического удобрения). Сами птицы криптококкозом не болеют.

Механизм передачи – аспирационный, путь – воздушно-пылевой. Восприимчивость населения – низкая, зависит от состояния клеточного иммунитета. Заболевания носят спорадический характер, среди заболевших преобладают мужчины. Описаны групповые заболевания, связанные с вдыханием инфицированной пыли при работе в старых строениях, загрязненных пометом голубей. Больной не заразен для окружающих.

Из почвы, где грибок при недостатке влаги имеет малые размеры (2–3 мкм), с пылью он попадает в легкие. Первичные очаги поражения локализованы в легких, хотя нельзя исключить возможность внедрения грибка в кожу и слизистые оболочки при пищевом и контактном путях передачи.

Криптококки формируют первичный очаг воспаления в легких с вовлечением регионарных лимфатических узлов. В большинстве случаев процесс заканчивается спонтанным излечением, однако возможно диссеминирование грибков из первичного очага в легких. Воспалительный ответ варьирует в зависимости от иммунного статуса пациента, и в первую очередь от состояния клеточного иммунитета. В отдельных случаях отмечаются гранулематозные поражения с многоядерными гигантскими клетками.

Первичный криптококкоз часто протекает либо бессимптомно, либо его проявления незначительны и не требуют медицинской помощи, поэтому случаи выявления первичных форм чрезвычайно редки. Основную клинически диагностируемую форму заболевания составляет криптококковый менингит.

Группу риска по диссеминированию составляют лица с нарушением функций Т-лимфоцитов. Основные состояния, предрасполагающие к развитию заболевания, – СПИД,

лейкозы, болезнь Ходжкина, нарушения обменных процессов, состояния после трансплантации органов и длительного приема иммунодепрессантов.

Иммунитет клеточный, антитела и комплемент не обеспечивают резистентности организма к возбудителю. В элиминации возбудителя основную роль играют цитотоксические реакции.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, гной, соскобы язв, цереброспинальная жидкость, моча, биоптаты тканей.

Микроскопический метод. В нативных препаратах возбудитель, окруженный слизистой желтоватой капсулой, имеет вид округлых или яйцевидных клеток размером 2х5–10х20 мкм. Грибки легко обнаружить во влажных мазках спинномозговой жидкости, окрашенных тушью. Для выявления капсулы готовят тушевые препараты или окрашивают их по Бури–Гинсу. Для выявления *C. neoformans* в гистопатологических препаратах их окрашивают муцикармином.

Микологический метод. Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на сахарный агар, морковно-картофельный агар, среду Сабуро, пивное сусло с добавлением антибиотиков.

Посевы патологического материала инкубируют при 37 °С, колонии формируются через 2–3 нед. На плотных средах образуются колонии от беловато-желтоватого до темно-коричневого цвета, сметанообразной консистенции; на морковно-картофельном агаре колонии грибка имеют темно-коричневую или бурую окраску. Идентификация *C. neoformans* проводится с учетом образования уреазы на среде Христенсена, неспособности усваивать лактозу и неорганический азот, вирулентности, способности роста при 37 °С.

Для экспресс-диагностики определяют антиген в спинномозговой жидкости, моче, крови в реакции латекс-агглютинации или ИФА.

Биологический метод. Биопробу ставят на мышах, которых внутрибрюшинно или интракранеально заражают кровью, осадком мочи или экссудатом от больного. Через 2–4 нед животных забивают, вскрывают и засевают гомогенат печени, селезенки и головного мозга на среды с антибиотиками. Выделенные культуры грибка идентифицируют по культуральным, морфологическим и ферментативным свойствам.

Серологический метод. В сыворотке больных антитела обнаруживаются в невысоких титрах и непостоянно. Титры антител в РСК редко составляют 1:16 и – как исключение – 1:40. Появление антител и увеличение их титра служат благоприятным прогностическим признаком.

Лечение. Амфотерицин В, флуконазол.

Возбудители оппортунистических микозов

Возбудители оппортунистических микозов – условно-патогенные грибки родов *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Candida* и др. (табл. 28), находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях; некоторые входят в состав факультативной микрофлоры человека. Вызывают заболевания у лиц с трансплантатами, на фоне иммунодефицитов, нерациональной длительной антибиотикотерапии, гормонотерапии, использования инвазивных методов исследования.

Возбудители кандидоза

***Candida* spp.**

Возбудители кандидоза (кандидомикоза) относятся к роду *Candida*. Род *Candida* содержит около 200 видов, и его представители являются основными возбудителями оппортунистических микозов. Таксономические взаимоотношения внутри рода недостаточно изучены. Часть представителей рода относятся к дейтеромицетам (*Fungi imperfecti*), для них половое размножение не установлено. Выявлены также телеоморфные роды, включающие представителей с половым способом размножения.

Возбудители оппортунистических микозов

| Возбудитель | Микозы |
|---|-------------------------|
| <i>Candida</i> spp. | Кандидоз |
| Зигомицеты (<i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp. и др.) | Зигомикоз (фикомикоз) |
| <i>Aspergillus</i> spp. | Аспергиллез |
| <i>Penicillium</i> spp. | Пенициллез |
| <i>Pneumocystis carinii</i> | Пневмоцистная пневмония |

Клинически значимыми видами являются: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. catenulata*, *C. ciferrii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis*, *C. pulherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii*, *C. zeylanoides* и *C. glabrata*. Ведущее значение в развитии кандидоза имеют *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, и *C. glabrata*.

Морфология и физиология. Кандиды не относятся к истинным диморфным грибкам, так как в тканях можно выявлять как дрожжевые клетки, так и гифы (рис. 12). Дрожжевая фаза представлена овальными или круглыми клетками бластоспорами (4–8 мкм), размножающимися многополюсным почкованием. Клеточная стенка бластоспоры содержит 5–7 слоев. Мицелиальная фаза представлена цепочками удлиненных клеток с трехслойной клеточной стенкой, образующими псевдомицелий (от настоящего мицелия отличается отсутствием септ). На нем беспорядочно располагаются дрожжеподобные бластоспоры. *C. albicans* единственный вид в роде *Candida*, способный к образованию истинного мицелия и хламидоспор (толстостенных двухконтурных крупных овальных спор).

Кандиды – аэробы. На простых питательных средах при температуре 25–27 °С образуют дрожжевые и псевдогифальные клетки. Переход в мицелиальную форму можно наблюдать при культивировании при более низкой температуре (22–25°С) или при истощении питательной среды. Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные с различными оттенками.

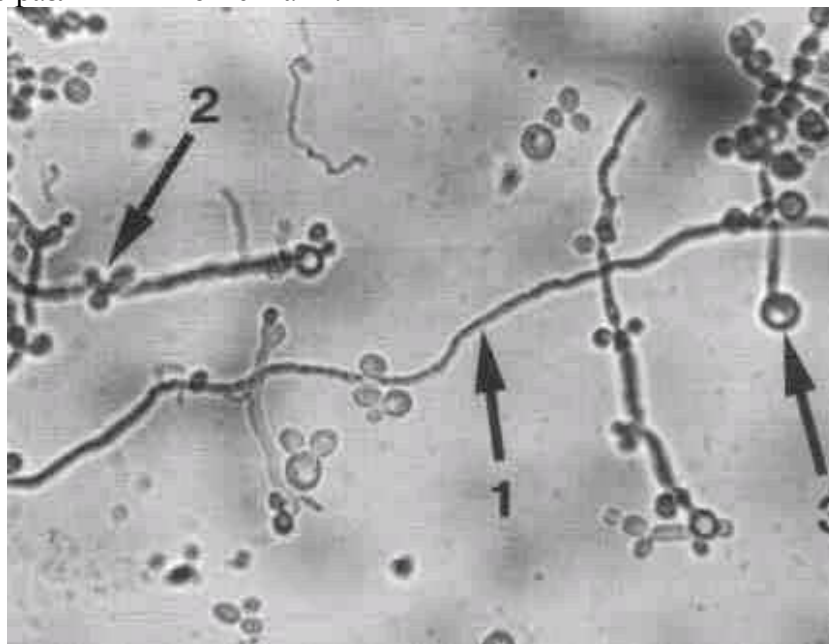


Рис. 12 Морфологические особенности *C. albicans*: 1 – нити псевдомицелия; 2 – дрожжевые клетки – бластоспоры; 3 – хламидоспоры (Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. Акад. РАМН В.И. Покровского.-М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002.-768 с.).

Для *C. albicans* характерно образование «ростковой трубки» (трубкообразные выросты бластоспор) при культивировании в жидкой среде с сывороткой. В тканях кандиды растут в виде дрожжей и псевдогиф. Наиболее изучены факторы патогенности *C. albicans*, к ним относятся факторы адгезии и литические ферменты (протеиназы, фосфолипазы, гиалуронидаза, гемолитический фактор).

Патогенез. Кандидоз – самый распространенный из оппортунистических микозов человека, так как носительство *C. albicans* имеет практически всеобщий характер и любое серьезное нарушение местного или общего иммунитета может спровоцировать их активацию. Первичное заражение детей кандидами происходит при прохождении через родовые пути матери или при кормлении грудью. Возможно и экзогенное инфицирование, особенно в госпитальных условиях, что более типично для других видов кандид.

Развитию кандидоза способствуют неправильное назначение антибиотиков, длительная антибиотикотерапия, обменные и гормональные нарушения, иммунодефициты, повышенная влажность кожи, повреждения кожи и слизистых оболочек. Наиболее часто кандидоз вызывается *C. albicans*.

Кандидоз проявляется необычайно широким спектром клинических форм – от ограниченных поражений кожи и слизистых оболочек (молочница, вульвовагинит) до системного поражения мукоидного тракта и гематогенных метастазов во внутренние органы (пневмония, менингит, эндокардит, остеомиелит, артрит и др.); от поражения ослабленных новорожденных до тяжелых заболеваний иммунокомпromетированных взрослых людей.

Различают поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи и ногтей; хронический (гранулематозный) кандидоз; висцеральный кандидоз различных органов, системный (диссеминированный или кандидасепсис) кандидоз; аллергию на антигены кандид.

При кандидозе рта на слизистых оболочках развивается так называемая «молочница» с развитием белого творожистого налета, возможно развитие атрофии или гипертрофии, гиперкератоза сосочков языка. При передаче половым путем возможно развитие урогенитального кандидоза. При кандидозе влагалища (вульвовагинит) происходит отек и эритема слизистых оболочек, появляются белые творожистые выделения. Поражение кожи чаще развивается у новорожденных; на туловище и ягодицах наблюдаются мелкие узелки, папулы и пустулы.

Висцеральный кандидоз развивается с воспалительным поражением определенных органов и тканей (кандидоз пищевода, кандидный гастрит, кандидоз органов дыхания, кандидоз мочевыделительной системы). Важным признаком диссеминированного кандидоза является грибковый эндофтальмит (экссудативное изменение желто-белого цвета сосудистой оболочки глаза). Диссеминации *Candida spp.* благоприятствует значительное повышение содержания глюкозы в крови, что приводит к частому развитию диссеминированного кандидоза при сахарном диабете.

Возможно развитие кандидной аллергии желудочно-кишечного тракта, аллергическое поражение органов зрения с развитием зуда век, блефароконъюнктивита.

В защите организма от кандид участвуют фагоциты, захватывающие элементы грибов. Антитела и комплемент взаимодействуют с грибами, вызывая их опсонизацию. Развивается ГЗТ, формируются гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат мазки со слизистых, чешуйки кожи, соскобы с ногтей, гнойное отделяемое, кровь, спинномозговая жидкость, респираторный секрет, моча, испражнения, пунктаты абсцессов, биопсийный материал.

Микроскопический метод. Исследуют окрашенные и неокрашенные препараты, в которых обнаруживаются круглые или овальные почкующиеся дрожжеподобные клетки и псевдомицелий (клетки, соединенные перетяжками). По Граму *Candida* окрашиваются в темно-фиолетовый цвет, иногда с розовой центральной частью клетки, по Цилю-Нильсену

– в синий с розовато-желтыми включениями липидов, по Романовскому-Гимзе – в розовато-желтый цвет с темно-фиолетовыми включениями волютина и красным хроматиновым веществом. При исследовании тканей важным диагностическим признаком является обнаружение «инвазивного роста»: наличие ветвящихся нитей псевдомицелия грибка, окруженных лейкоцитами. Дифференциацию с патогенными грибами в исследуемом материале осуществляют также с помощью РИФ.

Микологический метод. Посевы клинического материала проводят на среду Сабуро, сусло-агар, Кандида-агар и др. Для подавления роста сопутствующих бактерий к этим средам добавляют пенициллин, стрептомицин или другие антибиотики. Посевы инкубируют при 30 °С. Колонии *Candida* через 2–3 сут имеют средние размеры, беловато-желтый цвет и матовую поверхность, по мере роста они приобретают перламутровый оттенок и у них появляется куполообразное возвышение. Выросшие грибки дифференцируют по морфологическим, биохимическим и физиологическим свойствам. Виды кандид отличают при росте на глюкозо-картофельном агаре по типу филаментации: расположению гломерул – скоплений мелких округлых дрожжеподобных клеток вокруг псевдомицелия. Для бластоспор *C. albicans* характерно образование «ростковых трубок» при культивировании на жидких средах с сывороткой или плазмой (2–3 ч при 37 °С). Кроме того, у *C. albicans* выявляют хламидоспоры, для чего участок посева на рисовом агаре покрывают стерильным покровным стеклом и после инкубации (при 25 °С в течение 2–5 дней) микроскопируют. В поле зрения видны толстостенные двухконтурные крупные овальные хламидоспоры.

Наличие кандидемии устанавливают при положительной гемокультуре с выделением из крови *Candida* spp. Кандидозная уроинфекция устанавливается при обнаружении более 10⁵ колоний *Candida* spp. в 1 мл мочи.

К методам экспресс-диагностики относится обнаружение в материале антигенов кандид в тесте латекс-агглютинации или ДНК возбудителя в ПЦР.

Серологический метод. Серодиагностику проводят обычно при висцеральных формах кандидоза. Используют РА, РП, РСК, РНГА, ИФА и другие реакции, которые проводят с парными сыворотками.

Аллергологический метод. При проведении аллергической пробы используют стандартный кандидозный аллерген – взвесь клеток грибов (200 млн в 1 мл), прогретую при 80 °С в течение 2 ч. Аллерген в объеме 0,1 мл вводят внутрикожно, для ослабленных детей его разводят в 10 раз. Результаты реакции (гиперемия, папула) учитывают через 24–48 ч. Ввиду широкого распространения сенсибилизации к антигенам грибов аллергопроба имеет ограниченное диагностическое значение, но может служить показателем эффективности индивидуальных иммунных реакций на антигены грибов рода *Candida*.

Лечение. При кандидозе применяют препараты нистатина, леворина (для лечения местных поверхностных микозов, например орофарингеального), клотримазола, кетоконазола, флуконазола (не действует на *C. krusei*, многие штаммы *C. glabrata*), амфотерицина В (не активен против *C. lusitaniae*).

Профилактика. Профилактика направлена на контроль асептики, стерильности инвазивных процедур (катетеризация вен, мочевого пузыря, бронхоскопия и др.). Для предупреждения развития системного кандидоза больным с выраженной нейтропенией назначают противокандидозные препараты.

Возбудители зигомикоза

***Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* и др.**

Зигомикозы (фикомикозы, мукорозы) вызываются зигомикетами – низшими грибами (фикомицетами), образующими несептированный мицелий. Возбудителями являются представители порядка Mucorales. Чаще других зигомикозы вызывают грибки родов *Mucor*, *Rhizopus* и *Absidia*.

Морфология и физиология. Гифы зигомицетов ветвятся и не имеют перегородок. Размножение бесполое с образованием спорангиоспор и половое с образованием зигоспор. Спорангиоспоры содержатся в округлых спорангиях – мешковидных образованиях, которые отходят от спороносящей гифы – спорангиеносца. Зигоспоры формируются при половом процессе в результате слияния двух клеток, не дифференцированных на гаметы. Воздушный мицелий некоторых зигомицетов (виды *Rhizopus*) имеет дугообразно изогнутые гифы – «усы», или столоны: гифы воздушного мицелия, на которых образуются спорангиеносцы и ризоиды. Ризоиды – специальные корневидные ответвления, отходящие от утолщенных фрагментов гифы, так называемых «узлов», которыми мицелий прикрепляется к субстрату (рис. 13).

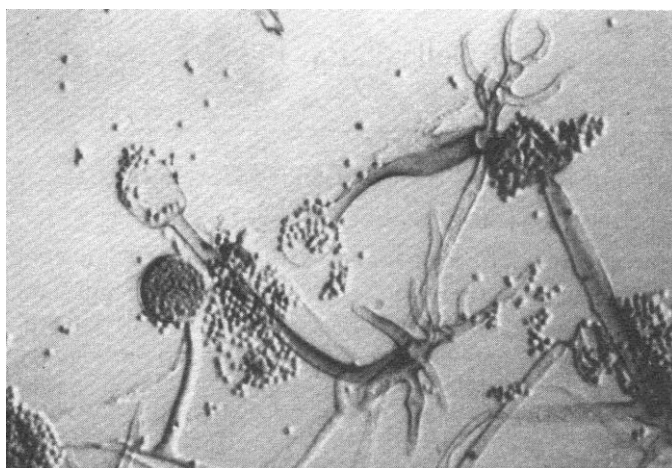


Рис. 13. *Rhizopus microsporus*: видны спорангии, спорангиеносцы, спорангиоспоры, столоны и ризоиды (Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов: Пер. с англ.-М.: Мир, 2001.-486 с.).

Элементы грибов различны: *Mucor mucedo* образует крупные (до 200 мкм) желто-бурые спорангии с овальными спорами; *Rhizopus nigricans* образует темно-бурый мицелий с чернеющими спорангиями (диаметр до 150 мкм), содержащими шероховатые споры; *Absidia coenobifera* образует спорангии диаметром 40–60 мкм, содержащие бесцветные эллипсоидные, гладкие, реже шероховатые споры.

Грибки растут на простых питательных средах, среде Сабуро. Аэробы. Температурный оптимум роста 22–37 °С. На среде Сабуро колонии грибов растут быстро, созревают за 3–4 дня. Обычно они пушистые, напоминают войлок, сероватые, могут темнеть со временем.

Патогенез. Зигомицеты широко распространены в почве, воздухе, пище, на гниющих растениях, плодах. Споры грибов проникают в организм аэрогенным механизмом или контактным – при контакте с травмированными тканями желудочно-кишечного тракта (алиментарным путем) и кожи (контактным путем). Травматическая имплантация возбудителя может привести к развитию мукороза кожи и подкожных тканей, но при инфицировании открытых переломов, обширных ожогов, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, может развиваться диссеминированная форма мукороза. Возможны внутрибольничные вспышки.

Грибки вырабатывают липазы и протеазы, способствующие распространению в тканях самих возбудителей и их токсинов. Заболевание возникает после вдыхания конидий, попадания их в легкие и прорастания там. Для возбудителя характерен быстрый инвазивный рост. У иммунодефицитных лиц грибки проникают в мелкие кровеносные сосуды, вызывая тромбоз. Происходит ишемический некроз тканей и образование полиморфно-ядерного инфильтрата. Выделяют шесть основных типов поражений –

риноцеребральные, легочные, кожные, подкожные, желудочно-кишечные и поражения ЦНС.

Поражения дыхательной системы сопровождается инфильтративными изменениями в легких; могут образовываться полости и инфаркты. Явления прогрессируют и могут привести к смерти больного. Кожные поражения проявляются развитием целлюлита. У лиц с иммунодефицитом возможно проникновение возбудителя через решетчатую пластинку решетчатой кости в головной мозг с последующей потерей зрения вследствие поражения глазного нерва. Заболевание протекает молниеносно с высокой летальностью. У крайне истощенных лиц развиваются поражения ЖКТ, характеризующиеся клинической картиной пищевых токсикоинфекций и часто приводящие к гибели больного. Зигомикоз желудочно-кишечного тракта встречается в основном у детей из развивающихся стран с недостаточным питанием, больных квашиоркором, пеллагрой, амёбной дизентерией.

Зигомикоз – это типичная оппортунистическая инфекция, поражающая лиц с иммунодефицитами. Основные группы риска – пациенты с трансплантатами органов, гемобластозами, диабетическим кетоацидозом, пациенты, получающие пролонгированное лечение кортикостероидами и цитостатиками.

При зигомикозе развивается клеточный иммунитет, сопровождаемый ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат отделяемое из участков некроза, мокрота, лаважная жидкость, биопсийный материал.

Микроскопический метод. При микроскопии мазков из патологического материала выявляют широкие неравномерной толщины беспорядочно ветвящиеся несептированные гифы.

Микологический метод. На питательных средах образуются пушистые серые, черно-серые, коричневые колонии. Виды и роды *Mucorales* различают по особенностям микроморфологии. Дифференциацию видов проводят по различиям бесполой фазы, поскольку в культуре половое размножение не происходит. Обращают внимание на размер и форму спорангиев, строение и ветвление спорангиеносцев, наличие некоторых специфических образований (ризоидов, столонов и др.). Широкое распространение грибков ведет к частой контаминации материала. Косвенным доказательством зигомикоза может служить постоянное выделение грибков из пораженных органов.

Лечение. Применяются амфотерицин В, итраконазол, нистатин, 5-флуцитозин. Рекомендуются хирургическое удаление пораженных участков.

Профилактика. Профилактика осуществляется на основе санитарно-гигиенических мероприятий. Внутрибольничное инфицирование предупреждается контролем стерильности медицинского оборудования и чистоты воздуха.

Возбудители аспергиллеза

Aspergillus spp.

Аспергиллез – сапронозный микоз, вызываемый плесневыми грибами рода *Aspergillus*. Из 200 изученных видов аспергилл около 20 видов (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* и др.) вызывают заболевания у человека.

Морфология и физиология. Аспергиллы имеют септированный ветвящийся мицелий. Размножаются в основном бесполом путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цветов. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток – стеригм (метул, фиалид), находящихся на вздутии споронесущей гифы (конидиеносца). Конидиеносцы аспергилл имеют характерное строение, напоминающее лейку (рис. 14), что обусловило название грибка (*aspergillus* – лат. «лейка»).

Аспергиллы – строгие аэробы, растут на средах Сабуро, Чапека, сусло-агаре и других при температуре 24–37 °С. Через 2–4 сут на плотных средах вырастают белые пушистые колонии с последующей дополнительной окраской.

Основные дифференциальные признаки колоний грибов рода *Aspergillus* (Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. Акад. РАМН В.И. Покровского.-М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002.-768 с.)

| Возбудитель | Морфология колоний |
|---------------------|---|
| <i>A. fumigatus</i> | Зернистые или пушистые; поверхность сине-зеленая, окаймленная белой полосой растущего мицелия |
| <i>A. flavus</i> | Пушистые; желтые, желто-коричневые или желто-зеленые |
| <i>A. niger</i> | Пушистые; поверхность молодых колоний белая, с возрастом чернеет |
| <i>A. terreus</i> | Пушистые; рыжевато-коричневые |

Факторами патогенности грибов являются инвазивный рост, кислая фосфатаза, коллагеназа, протеаза и эластаза, способная разрушать эластические волокна легких. Многие виды *Aspergillus* выделяют экзотоксины. Токсины аспергилл, например афлатоксины, обуславливают афлатоксикозы – отравления пищевой этиологии, связанные с накоплением в продуктах питания афлатоксинов *A. flavus* и *A. parasiticus*. Афлатоксины вызывают цирроз печени, оказывают канцерогенное действие.

Патогенез. Аспергиллы обитают повсеместно: их конидии выделяют из почвы, воды, воздуха, гниющих растений, даже из серных источников и дистиллированной воды. Споры этих грибов всегда можно обнаружить в воздухе, в домашней и строительной пыли. Заражение происходит при вдыхании конидий (аэрогенный механизм, воздушно-пылевой путь) либо при попадании их на раневую поверхность (механизм контактный, путь раневой). Они могут попадать в легкие при работе с заплесневелыми бумагами, пылью («болезнь старьевщиков, мусорщиков»). Инфицированию способствуют инвазивные методы лечения и обследования больных (пункция, бронхоскопия, катетеризация). Возможны внутрибольничные вспышки. Заболевание неконтагиозно, от человека человеку не передается. Группой риска являются пациенты с иммунодефицитами.

Попадание спор *Aspergillus* на слизистые оболочки дыхательных путей само не приводит к разрушению тканей. Прорастанию спор препятствуют макрофаги, поэтому их функциональная недостаточность приводит к колонизации слизистой грибами. Нейтропения различного происхождения является основной причиной развития инвазивных и диссеминированных форм аспергиллеза. При достаточном числе нейтрофилов грибки колонизируют без инвазии ткани, измененные предшествующим патологическим процессом, а также естественные (придаточные пазухи носа), или сформировавшиеся в результате другого заболевания (туберкулез) полости с развитием аспергилломы. Аспергиллома (аспергиллезная мицетома) – гранулема, обычно легких, в виде шарообразной массы из мицелия (чаще *A. fumigatus*), достигающей 2 см в диаметре и окруженной плотной волокнистой стенкой.

Клинические проявления аспергиллезов представлены широким спектром заболеваний от аллергических реакций до диссеминированных микозов. Неинвазивные поражения сопровождаются развитием аллергических реакций. Контакт с аллергенами *Aspergillus* может привести к развитию аллергии – инфекционно-зависимой бронхиальной астме (I тип аллергических реакций), экзогенному аллергическому альвеолиту (IV тип аллергических реакций) и аллергическому бронхо-легочному аспергиллезу (аллергические реакции I и III типов). Инвазивные поражения приводят сначала к развитию гнойного, затем – гранулематозного воспаления. Гифы *Aspergillus* обладают свойством прорастать стенки сосудов, вызывая тромбозы и кровотечения. Наиболее часто регистрируют бронхолегочную патологию, реже отмечают поражения ушей, слизистой оболочки и придаточных пазух носа, кожи, ЦНС, эндокарда, печени, селезенки и почек. При иммунодефиците отмечается диссеминированный аспергиллез. Возбудитель распространяется гематогенно, возможны поражения любых органов, но наиболее часто

поражаются легкие, ЦНС, почки, печень, эндокард и щитовидная железа. Заболевание в этом случае почти всегда заканчивается смертью пациента.

В иммунной защите при аспергиллезе участвуют гранулоциты и макрофаги, переваривающие конидии. Развивается ГЗТ.

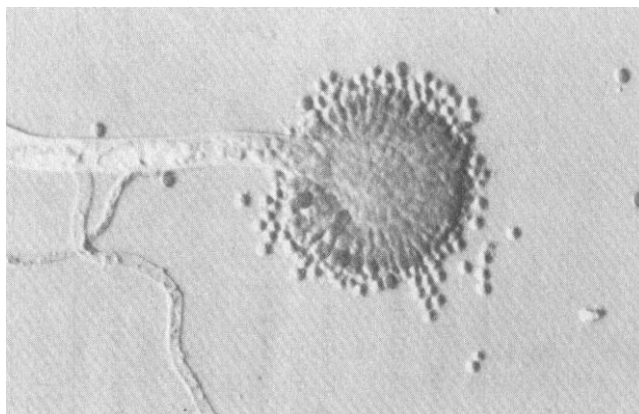


Рис. 14. Спороносные структуры *Aspergillus niger* (Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов: Пер. с англ.-М.: Мир, 2001.-486 с.).

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является мокрота, лаважная жидкость, биопсийный материал, кровь, моча, СМЖ, смывы из пазух носа, соскобы с некротических поражений кожи.

Микроскопический метод. В мазках из гноя или пораженной ткани, в окрашенных по Граму, выявляют септированный мицелий, цепочки конидий. Отдельные комочки мокроты можно перенести в каплю спирта с глицерином или в каплю 10% КОН и затем, после надавливания покровным стеклом, микроскопировать.

Микологический метод. Возможно культивирование возбудителя на питательных средах. Межвидовая дифференцировка основана на различном строении конидий, которые могут быть окрашены в белый, бежевый, зеленый, черный и другие цвета, придавая соответствующую окраску колониям (табл. 29). Широкое распространение аспергилл приводит к частой контаминации материала, что затрудняет интерпретацию результатов. Поэтому диагноз аспергиллеза выставляется только при сочетании положительных результатов посевов и характерных клинических проявлений.

Для экспресс-диагностики применяют определение антигена возбудителя в материале методами латекс-агглютинации и ИФА.

Серологический метод. Определение антител проводят в серологических реакциях (РП, ИФА и др.). Используют метод количественного иммуноэлектрофореза.

Аллергологический метод. Можно применять кожно-аллергическую пробу с аллергенами из культур грибов.

Лечение. Лечение аспергиллеза проводят 5-флюцитозином, амфотерицином В, миконазолом и хирургическим удалением пораженных участков.

Профилактика. Профилактика осуществляется на основе санитарно-гигиенических мероприятий. Внутрибольничное инфицирование предупреждается контролем стерильности медицинского оборудования и чистоты воздуха.

Возбудители пенициллиоза *Penicillium spp.*

Пенициллиоз вызывается пенициллами – септированными плесневыми грибами рода *Penicillium*.

Морфология и физиология. Пенициллы образуют мицелий из септированных ветвящихся гиф (рис. 15). На конце плодоносящей гифы (конидиеносца) образуются

первичные и вторичные разветвления – метулы I и II порядка (многомутовчатые кисточки). От вершин метул отходят пучки бутылкообразных фиалид, несущих цепочки округлых конидий зеленого, желто-коричневого, розового или фиолетового цвета. Элементы грибков различны: у *P. crustaceum* кисточки двух-, трех- и многомутовчатые; у *P. notatum* – несимметричные, двух-, трехмутовчатые; у *P. glaucum* – одно- и многомутовчатые; у *P. muscetomagenum* – одно- двух- и трехмутовчатые, а конидии более мелкие, чем у предыдущих, – до 2,2 мкм в диаметре.

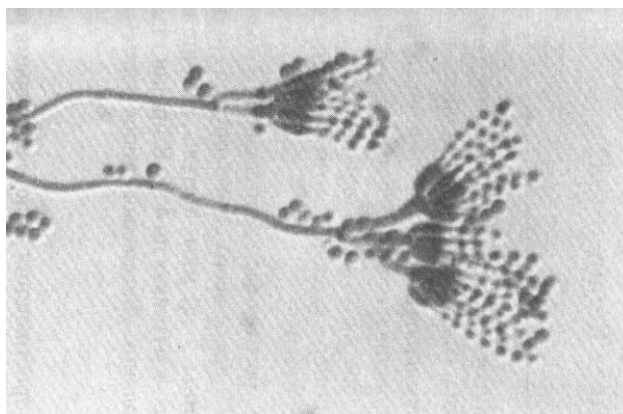


Рис. 15. Спороносные структуры и конидии *Penicillium janthinellum* (Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов: Пер. с англ.-М.: Мир, 2001.-486 с.).

Патогенез. Пенициллы широко распространены в почве, воздухе, в складах для овощей и фруктов, на гниющих растениях. Заражение происходит аэрогенным механизмом при вдыхании пыли, содержащей элементы грибка.

Патогенез и клиника сходны с аспергиллезом.

Основной иммунитет – клеточный. Развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является материал с пораженных участков кожи, биоптаты лимфатических узлов, костный мозг, гной, мокрота, лаважная жидкость.

Микроскопический метод. В препаратах патологического материала, окрашенных по Райту, выявляют длинные ветвящиеся септированные гифы и крупные округлые конидии.

Микологический метод. Культивируют материал на питательных средах и идентифицируют по морфологическим и культуральным свойствам.

Лечение и профилактика сходны с лечением и профилактикой аспергиллеза.

Возбудитель пневмоцистоза

Pneumocystis carinii

Пневмоцистоз (пневмоцистная пневмония) – болезнь, вызванная пневмоцистами; характеризуется развитием пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом (недоношенность, врожденный или приобретенный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция).

Возбудителей (*P. carinii* – у человека и другие субгруппы пневмоцист у животных – мышей, крыс, кроликов, собак, коров, свиней), относят к условно-патогенным дрожжеподобным грибкам, классу *Blastomycetes*. Однако по морфологическим и другим свойствам, чувствительности к антимикробным препаратам они схожи с простейшими.

Морфология и физиология. Цикл развития пневмоцист включает образование спорозоитов, трофозоитов и цист. Спорозоиты – клетки, покрытые пелликулой и слизистой капсулой. Они имеют овальную или амебоидную форму (размером 1,5–5 мкм). После проникновения в альвеолоциты они преобразуются в трофозоиты – плеоморфные клетки с тонкой клеточной оболочкой. Трофозоиты делятся, прешнуровываясь на две

особи. После цикла делений наступает стадия спорогонии (половой цикл размножения). При этом паразитарное тельце увеличивается, заполняя всю цитоплазму альвеолоцита, формируется стенка цисты, и ядро вступает в цикл последовательных делений. Образуется циста диаметром 5–8 мкм с толстой, трехслойной стенкой, содержащая 8 спорозоитов (так называемая «розетка»). При ее разрыве спорозоиты высвобождаются, давая при благоприятных условиях начало новой популяции трофозоитов.

Патогенез. Возбудитель распространен повсеместно, резервуаром являются человек, овцы, собаки, грызуны. Основной механизм передачи – аэрогенный, путь – воздушно-капельный. Возможна также трансплацентарная передача грибка. При попадании в организм здорового человека *P. carinii* вызывает латентную инфекцию. Более 65% населения Земли имеют антитела к этому возбудителю. Заболеваемость может носить спорадический характер, возможны вспышки.

Инфекционной формой является спорозоит, который после проникновения в альвеолоциты превращается в трофозоит. Инкубационный период – от 1 до 5 недель. Заболевание прогрессирует медленно, что связано с низкой вирулентностью возбудителя.

У детей чаще наблюдаются стертые формы с умеренными лихорадочными приступами и продолжительностью 3–4 нед. У подростков и взрослых заболевание начинается бурно. Типичны высокая температура тела (39–40 °С), симптомы интерстициальной пневмонии, вызванные поражениями межальвеолярных перегородок с нарушением газообмена. В динамике заболевания альвеолы заполняют пенные массы, образованные размножающимися грибами и клеточным детритом. У лиц с тяжелым иммунодефицитом пневмоцистоз носит фатальный характер с 100% летальностью вследствие прогрессирующей легочной недостаточности.

Пневмоцистоз – оппортунистическая инфекция с поражением легких, ведущая СПИД-ассоциированная инфекция. Лица с нормальным иммунным статусом резистентны к возбудителю.

Микробиологическая диагностика. Материалом для диагностики является лаважная жидкость, биоптат легочной ткани, мокрота.

Микроскопический метод включает микроскопию мазка, окрашенного по Романовскому–Гимзе: цитоплазма паразита голубого цвета, а ядро – красно-фиолетового. Наблюдаются скопления внеклеточных паразитов, вплотную прилежащих к эпителию альвеол. К специальным методам окраски, выявляющим клеточную стенку пневмоцист, относят окраску толуидиновым синим и серебрением по Гомори–Грокотту. Пневмоцистоз обычно диагностируют по наличию цист *P. carinii* в препаратах; цисты содержат темные тельца (иногда парные), их оболочка может иметь складки различной конфигурации. Следует помнить, что пневмоцисты можно обнаружить не ранее второй недели заболевания.

Серологический метод. Для диагностики применяют РИФ, ИФА. Обнаружение IgM или нарастание уровня антител IgG к возбудителю в парных сыворотках свидетельствует об острой пневмоцистной инфекции.

Лечение. Применяют ко-тримоксазол, пентамидин, триметрексат, атоваквон.

Профилактика. Профилактика пневмоцистоза сводится к предупреждению воздушно-капельного инфицирования пневмоцистами и повышению иммунного статуса организма.

Возбудители микотоксикозов

Микотоксикозы – пищевые отравления человека и животных, вызываемые микотоксинами – продуктами жизнедеятельности грибов, образующимися при их росте на пищевых продуктах или сельскохозяйственном сырье. Микотоксикозы не следует путать с мицетизмом – отравлениями после употребления в пищу ядовитых грибов.

Микотоксины продуцируются многими фитопатогенными и сапрофитными грибами, широко распространенными в почве и на растениях. В настоящее время

идентифицировано более 300 микотоксинов и более 350 видов их продуцентов. Микотоксины устойчивы к действию факторов окружающей среды (замораживанию, высокой температуре, высушиванию, воздействию ультрафиолетового и ионизирующего излучения). Токсины накапливаются в сельскохозяйственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях сбора, хранения и обработки. В продукты животного происхождения (мясомолочные продукты, яйца) они попадают в результате скармливания сельскохозяйственным животным и домашним птицам кормов, содержащих микотоксины.

Наиболее распространенными алиментарными микотоксикозами людей и животных являются **фузариотоксикозы**: споротрихиеллотоксикоз, фузариограминеротоксикоз, фузарионивалетоксикоз. Возбудителями являются несовершенные грибки рода *Fusarium* (*F. sporotrichiella*, *F. moniliforme*, *F. dimerum*, *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. anthophilum*, *F. chlamydosporum*), продуцирующие токсины группы трихоцетенов. У лиц с иммунодефицитами грибки могут поражать кожу, ногти, роговицу и другие ткани.

Грибки рода *Fusarium* образуют хорошо развитый мицелий белого, розового или красного цвета. При микроскопии обнаруживаются микроконидии, макроконидии, в старых культурах – хламидоспоры. Микроконидии – овальные, грушевидные; макроконидии – многоклеточные, веретеновидно-серповидные.

Микотоксикозы могут вызывать и другие плесневые грибки родов *Penicillium*, *Claviceps*, *Aspergillus* и др.

Микробиологическая диагностика микотоксикозов основана на выявлении в исследуемом материале грибов или микотоксинов. Применяют микоскопический, микологический методы, биопробы на куриных эмбрионах, культурах клеток, лабораторных животных, хроматографию, спектрофотометрию.

Лечение симптоматическое. Проводят промывание желудка, очищение кишечника и другие мероприятия, направленные на детоксикацию организма.

Профилактика. Включает в себя предупреждение заражения продуктов и кормов грибами, последующего их размножения и токсинообразования. Подозрительные продукты должны исследоваться на токсичность. В ряде стран разработаны нормы ПДК микотоксинов в продуктах питания.

Споротрихиеллотоксикоз (алиментарно-токсическая алейкия) – тяжелое заболевание, связанное с действием микотоксинов грибка *Fusarium sporotrichiella*.

Грибок развивается на зерновых культурах, перезимовавших под снегом либо собранных поздней осенью. *F. sporotrichiella* синтезирует токсины при температуре ниже 0 °С. Токсины сохраняются в зерне в течение 4–5 лет.

Обычно через 1–2 нед. 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. Заболевание включает три стадии:

1. ангиозно-геморрагические поражения («септическая ангина»);
2. острые симптомы отравления или острого гастроэнтерита;
3. симптомы поражения ЦНС в сочетании с прогрессирующими тромбоцитопенией и лейкопенией. Эта стадия развивается при длительном употреблении в пищу зараженных продуктов. Нередки летальные исходы, обычно обусловленные вторичными инфекциями.

К токсину грибка чувствительны многие домашние животные. Определить присутствие в продукте питания токсина *F. sporotrichiella* можно путем введения экстрактов продукта птицам, кошкам, морским свинкам и мышам.

Уровская болезнь (болезнь Кашина-Бека). Заболевание связано с употреблением зерна, зараженного микотоксинами грибов рода *Fusarium* (*F. tricinctum*, *F. rose*,

F. sporotrichiella). Микотоксины термостабильны и сохраняются при выпечке хлеба. Болезнь встречается в Восточном Забайкалье и вдоль селений по берегу р. Урва (отсюда и название болезни). Заболевание сопровождается дистрофией костей скелета и деформациями суставов. При переходе населения на употребление хлеба из зерна, привезенного из других районов страны, заболеваемость резко снизилась. Диагностика основана на выделении и идентификации возбудителя.

Фузариограминеаротоксикоз (отравление «пьяным хлебом»). Заболевание вызывают термостабильные микотоксины грибка *Fusarium graminearum*, обладающие токсическим действием на ЦНС.

Этот грибок продуцирует токсические вещества, относящиеся к азотсодержащим глюкозидам, холинам и алкалоидам, которые воздействуют на ЦНС. При этом возникают синюшность или гиперемия лица, слабость, скованность походки, эйфория, резкие головные боли, головокружение, рвота, диарея, боли в животе. Возможны анемия и психические расстройства. Поражение ЦНС с нарушением координации движений, напоминающее опьянение, дало название заболеванию – отравление «пьяным хлебом».

Фузарионивалетоксикоз вызывают термостабильные микотоксины грибов рода *Fusarium* (*F. nivale*, *F. graminearum*, *F. avenaceum*). Заболевание возникает при употреблении продуктов питания из пшеницы, ячменя и риса, зараженных «красной плесенью» (возбудитель образует розовато-белый налет на субстратах). Фузарионивалетоксикоз характеризуется развитием рвоты, диареи, судорог. Диагностика основана на выделении и идентификации возбудителя.

Сердечная форма синдрома бери-бери – заболевание возникает в результате употребления в пищу желтоокрашенного («желтушного») риса, сорго, зараженных *Penicillium citreoviridae*, *P. islandicum*.

Микотоксин цитреовиридин поражает центральную нервную и сердечно-сосудистую системы; вызывает нисходящие параличи. Возможен смертельный исход. *P. islandicum* продуцирует исландитоксин, поражающий печень.

Другие грибки – *Penicillium patulum*, *P. expansum*, *P. urticae*, *Aspergillus elevatus*, *A. terreus*, распространенные в ячменном солоде, проросшей пшенице и гнилых яблоках (сидр), выделяют микотоксин патулин. Патулин вызывает нейротоксикоз, отек легких, рвоту, дерматит.

Эрготизм (от франц. *ergo* – рожки) – заболевание возникает при употреблении злаковых (чаще рожь), пораженных рожками спорыньи – *Claviceps purpurea* и *C. aspalum*.

Рожки спорыньи – это склероции грибов, похожие на семена злаков. Однако они крупнее и темнее зерен растений; имеют удлиненную и искривленную, в виде рожка, форму. Микотоксины спорыньи являются алкалоидами. Наиболее известны лизергиновая кислота, эрготамин и агроклавин. Токсины действуют на ЦНС (галлюциногены) и гладкую мускулатуру (особенно кровеносных сосудов и матки). Эрготизмом страдают люди и животные. Токсины грибов переходят в молоко животных.

Острая форма характеризуется высокой летальностью. У больных возникают симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги, галлюцинации). Хроническая форма характеризуется нарушением чувствительности (особенно на конечностях), рвотой, желудочно-кишечными расстройствами. При поражении половой системы возможно бесплодие. Различают 3 формы эрготизма: конвульсивную (токсические судороги мышц, чаще сгибателей); гангренозную (через 10–20 дней на фоне отравления появляются некротические изменения периферических частей конечностей с сильными болями вследствие спазма периферических сосудов); смешанную.

Афлатоксикозы – заболевания, возникающие при употреблении продуктов питания, которые содержат афлатоксины, продуцируемые *Aspergillus flavus*, *A. oryzae* и *A. parasiticus*.

Название «афлатоксины» образовано от слов *A (spergillus) fla (vus) toxins*. В настоящее время выделены афлатоксины B1, B2, B2a, G1, G2, G2a, M1, M2. Они обнаружены в зерновых, арахисе, моркови, фасоли, какао, мясе, молоке, сыре. Возможно накопление афлатоксинов в продуктах животного происхождения (мясе, молоке, сыре).

Афлатоксины не разрушаются при термической обработке и обладают высокой токсичностью (острое отравление животных, вызванное афлатоксином группы В, сопровождается быстрым течением заболевания и высокой летальностью). Афлатоксикозы чаще наблюдаются у сельскохозяйственных животных, но возможно развитие отравлений и у людей. Острое отравление характеризуется вялостью движений, судорогами, парезами, геморрагиями, отеками, нарушением функции ЖКТ и поражением печени, в которой развиваются некрозы, цирроз, первичный рак.

Аспергиллы продуцируют также другие микотоксины – охратоксины А, В, С (*A. ochraceus*), патулин (*A. terreus*, *A. niveus*, *A. candidum*), глиотоксин (*A. giganteus*, *A. fumigatus*), стеригматоцистин (*A. versicolor*, *A. nidulans*), треморген (*A. clavatus*, *A. flavus*, *A. candidum*) цитохалазины (*A. clavatus*), цитринин (*A. terreus*, *A. niveus*, *A. candidum*).

РАЗДЕЛ 5. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ

Методы диагностики протозойных заболеваний

Лабораторная диагностика заболеваний, вызванных простейшими, включает микроскопический, протистологический (культуральный), биологический, серологический, аллергологический и молекулярно – биологический методы исследования.

Микроскопический (протозооскопия) метод – исследование с помощью светового, темнопольного, фазово - контрастного микроскопов нативных и постоянных (окрашенных) препаратов. Материалом для исследования могут быть кровь – мазок и толстая капля (плазмодии малярии, трипаносомы, бабезии, реже – лейшмании), пунктаты лимфоузлов, костного мозга (трипаносомы, лейшмании), спинномозговая жидкость (трипаносомы), соскоб с кожного инфильтрата, язв (лейшмании), фекалии (амёбы, балантидий, лямблии), отделяемое уретры и слизистых наружных половых органов, осадок мочи (трихомонады).

Для приготовления нативного мазка на предметное стекло наносят каплю теплого изотонического раствора хлорида натрия или раствора Рингера-Локка и смешивают с ним исследуемый материал. Мазки накрывают покровным стеклом и микроскопируют немедленно после приготовления препарата (объектив 40х, окуляр 7х или 10х). Препараты для исследования с витальными красителями (трипанового синего, метиленового синего, нейтрального красного) готовят и микроскопируют так же, как и с физиологическим раствором, но при этом внутренняя структура живых вегетативных форм выявляется более отчетливо.

В положительных случаях в мазках обнаруживаются простейшие. При микроскопии обращают внимание на форму, размеры, особенности движения простейших, наличие включений. Движения ундулирующей мембраны и жгутиков особенно хорошо видны при исследовании в микроскопе с темнопольным конденсором. При комнатной температуре в изотоническом растворе натрия хлорида простейшие в течение 30 мин. теряют подвижность, поэтому исследование необходимо проводить сразу после взятия материала или использовать специальные нагревательные столики.

Во всех случаях обследования на зараженность простейшими кишечника обязательным является приготовление и изучение нативных мазков, окрашенных раствором Люголя. В этих препаратах легко распознаются цисты простейших, так как йод избирательно окрашивает ядерные структуры, гликогеновые вакуоли, фибриллы и другие внутренние включения.

Для приготовления тонкого мазка и толстой капли обычно берется кровь из мякоти последней фаланги безымянного или среднего пальца левой руки. Мазки крови высушивают на воздухе, фиксируют и окрашивают по Романовскому - Гимзе.

Тонкие мазки из биоптатов органов, гистологические препараты так же окрашивают по Романовскому - Гимзе, Райту или различными гистологическими красителями, наиболее употребляемыми при изготовлении препаратов из исследуемых тканей.

При изготовлении толстых капель палец поворачивают проколом вниз. К выступающим каплям крови прикасаются предметным стеклом, на которое берут 2–3 капли крови, затем углом другого предметного стекла кровь размазывают, чтобы получить на стекле овал диаметром около 1см. Толстые капли после высушивания на воздухе окрашиваются краской Романовского-Гимзе без предварительной фиксации. При этом происходит выщелачивание (гемолиз) гемоглобина из эритроцитов, и окрашиваются лейкоциты, кровяные пластинки и паразиты.

Метод люминесцентной микроскопии используется для диагностики трихомонадных заболеваний, особенно у мужчин. После обработки мазка акридиновым оранжевым, благодаря эксцентрично расположенному зеленоватому ядру и окрашенной в

кирпично-красной цвет цитоплазме трихомонад почти невозможно спутать с другими клетками.

Размеры простейших и их ядер имеют важное значение для определения вида. Измерение производится при помощи методов микрометрии.

Если исследование после взятия материала невозможно (главным образом при массовых обследованиях), можно применять консерванты по Сафаралиеву или Берроузу.

Состав консерванта Сафаралиева: метиленовый синий – 0,2 г, 2% раствор сернокислого цинка - 82,5 мл, формалин концентрированный – 10 мл, уксусная кислота крепкая - 5 мл, фенол кристаллический – 2,5 г. Простейшие окрашиваются уже через 5–10 мин. и при необходимости могут сохраняться в течение нескольких месяцев. В смеси длительно сохраняются и хорошо окрашиваются не только цисты, но и вегетативные формы амёб и других простейших.

Консервант Берроуза имеет состав: хлорид натрия – 0,7г, формалин концентрированный – 5,0 мл, спирт этиловый 96°– 12,5 мл, фенол кристаллический - 2,0 г, вода дистиллированная – до 100 мл. Простейшие сохраняются в этом консерванте не дольше одного месяца. Для микроскопического исследования каплю осадка эмульгируют на предметном стекле в капле красящего раствора и покрывают покровным стеклом. В качестве красящего раствора используется 0,01% раствор тионина, азура или метиленового синего.

При скудном содержании простейших в фекалиях они могут быть не обнаружены при микроскопировании нативных мазков и мазков с раствором Люголя. В этих случаях рекомендуется применить различные методы концентрации, основанные на всплывании цист в растворах с высоким удельным весом (флотация сернокислой медью) или осаждении в жидкостях с низким удельным весом (осаждение в эфирно-формалиновой смеси).

Иногда в нативных мазках или в мазках с раствором йода точно определить вид простейшего не удастся. Постоянные препараты, окрашенные по Гейденгайну, благодаря выявлению тонких структурных особенностей, позволяют распознавать простейших как по вегетативным формам, так и по цистам. Метод заключается в протраве препарата

2–3% водным раствором железисто-аммиачных квасцов, окраске 0,5% раствором гематоксилина с последующим обезвоживанием, просветлением и заливкой в канадский бальзам.

Постоянные препараты, изготовленные таким методом, сохраняются без изменений годами. Метод позволяет проводить точную диагностику простейших и дифференцировать их от различных псевдопротозойных образований, часто наблюдаемых в фекалиях.

Протистологический метод (метод культивирования). Питательные среды для культивирования простейших должны содержать кровь или нативную сыворотку, яичный белок, углеводы и другие вещества. Выращивание производят при рН 7,0–7,6 при температуре 37°C, исключение составляют лейшмании и трипаносомы, которых культивируют при 20–26°C. Для длительного хранения питательных сред пробирки герметизируют.

Для культивирования простейших, обитающих в ЖКТ используют: простую сывороточную среду, двухфазную сывороточную среду, среду Павловой, среду Рейса, среду Карапетяна, применяемую для культивирования лямблий.

Для получения первичных культур простейших в пробирки со средой вносится комочек оформленного кала величиной с горошину или 2–3 капли жидкого материала. Смесь гомогенизируют встряхиванием. Перед посевом пробирки со средами подогревают до температуры 37°C и в каждую добавляют 1–2 петли рисового крахмала для торможения роста грибов. Результаты проверяются через каждые 24 часа в течение 5 сут. Для проверки со дна пробирки с помощью пипетки забирают каплю осадка с небольшим

количеством жидкости, помещают на предметное стекло, покрывают покровным стеклом и микроскопируют.

Для культивирования трипаносом и лейшманий применяют кровяной NNN агар, предложенный еще на заре изучения лейшманиозов Нови, Мак-Нилом и Николем. Для подавления роста бактериальной флоры в среду добавляют пенициллин (1250 ед./мл среды). Исследуемый материал вносится в конденсационную жидкость. Пробирки инкубируются при температуре 22°C. Рост лейшманий обнаруживается иногда уже через 3-4 дня, но наиболее интенсивно он происходит через 2-4 недели.

Используют так же среду Роджерса, представляющую собой изотонический раствор натрия хлорида с добавлением 8% цитрата натрия.

Для культивирования трихомонад используют среду СКДС (среда с гидролизатом казеина, дрожжевым аутолизатом и сывороткой крови), среду СГДС, содержащую 10 мл 5 % раствора гемогидролизата для культур тканей, среду 199-СДС, включающую среду 199 для культур тканей. Указанные среды разливают в стерильные пробирки по 5 мл, заливая их слоем стерильного вазелинового масла толщиной 5мм. Посев производят, помещая исследуемый материал при помощи пастеровской пипетки на дно этих пробирок. Урогенитальные трихомонады на 3-5-й день после посева дают придонный рост в виде плотного беловатого осадка, из которого пастеровской пипеткой берут материал для исследования в нативном мазке. В случае отрицательных результатов исследование повторяют на 7-9-й и 11-17-й день после посева.

Среду 199-СДС целесообразно также применять при оценке чувствительности трихомонад к противопротозойным препаратам методом серийных разведений в жидкой среде. Учет результатов проводится на 3 и 5 день после посева.

Биологический метод применяется для подтверждения диагноза протозоозов, для изучения вирулентности различных штаммов, эффективности лекарственных препаратов.

Для заражения дизентерийными амёбами и балантидиями используют 2-3 недельных котят, крысят, золотистых хомячков. Материал вводят через длинный зонд или путем скармливания животным исследуемого материала с пищей. При лейшманиозах заражают внутривенно или внутрибрюшинно золотистых хомячков биоптатами, взятыми из костного мозга, лимфатических узлов, печени. Если животные не погибают ранее, их забивают на 15-30 день и готовят из тканей печени, селезенки и лимфатических узлов препараты (мазки - отпечатки), которые красят по Романовскому-Гимзе и просматривают.

Выделение возбудителя токсоплазмоза производится заражением белых мышей, так как у них редко встречается спонтанный токсоплазмоз, наблюдающийся у морских свинок, кроликов и других животных. Из взятого стерильно исследуемого материала (обычно при отрицательных результатах микроскопии) готовится взвесь на стерильном физиологическом растворе и вводится мышам, как правило, внутрибрюшинно в дозе до 1 мл. К трупному материалу добавляют антибиотики. При наличии в инъецированном субстрате токсоплазм мыши заболевают и у них развивается асцит. На 3 - 4 день после заражения перитонеальный экссудат отсасывается шприцом в стерильную пробирку. На окрашенных по Романовскому-Гимзе препаратах, приготовленных из экссудата, а также из тканей селезенки, печени, легких и других органов мышей, внутри и вне клеток обнаруживаются отдельные токсоплазмы и их скопления. При заражении маловирулентным штаммом заболевание у мышей клинически не проявляется; перитонеальный экссудат не образуется. В этих случаях за животными ведется наблюдение в течение 10 - 14 дней (иногда до месяца), а затем, если они не заболевают, проводят еще 3-5 слепых пассажей. Для этого обычно используются ткани головного мозга (иногда селезенки).

Серологический метод. Наиболее часто применяется реакция непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ), а также реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), иммуноферментного анализа (ИФА), связывания комплемента (РСК), преципитации и

Классификация патогенных простейших

Таблица 30

Таксономическое положение простейших, имеющих медицинское значение

| Царство (Regnum) Protista | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Тип (Type) | Субтип (Subtype) | Класс (Class) | Отряд (Ordo), Семейство (Familia) | | Род (Genus) | Вид (Species) |
| Type1
Sarcomastigophora | <u>Subtype1</u>
Mastigophora | <u>Class</u>
Zoomastigophorea | <u>Ordo 1</u> Kinetoplastida | | <u>Genus</u>
Leishmania | <u>Species</u> L. donovani
<u>Species</u> L. tropica
<u>Species</u> L. brasiliensis
<u>Species</u> L. mexicana
<u>Species</u> L. peruviana |
| | | | | | <u>Genus</u>
Trypanosoma | <u>Species</u> T. brucei
<u>Species</u> T. rhodesiense
<u>Species</u> T. brucei gambiensi
<u>Species</u> T. cruzi |
| | | | <u>Ordo 2</u> Trichomonadida | | <u>Genus</u>
Trichomonas | <u>Species</u> T. vaginalis
<u>Species</u> T. hominis
<u>Species</u> T. tenax |
| | | | <u>Ordo 3</u> Diplomonadida | | <u>Genus</u> Giardia (Lamblia) | <u>Species</u> Giardia lamblia (Lamblia intestinalis) |
| | <u>Subtype 2</u>
Sarcodinae | <u>Superclass</u>
Rhizopoda
<u>Class</u>
Lobosea | <u>Ordo</u>
Amoebida | <u>Familia</u>
Entamoebidae | <u>Genus</u>
Entamoeba | <u>Species</u> E. histolytica |
| | | | <u>Ordo</u>
Schizopyrenida | <u>Familia</u>
Acanthamoebidae
<u>Familia</u>
Vahlkampfiidae | <u>Genus</u>
Acanthamoeba
<u>Genus</u>
Naegleria | <u>Species</u> A. castellani
<u>Species</u> A. culbertsoni
<u>Species</u> A. hatchetti
<u>Species</u> A. palestinensis
<u>Species</u> A. Polyphaga
<u>Species</u> N. Fowleri |
| Царство (Regnum) Protista | | | | | | |
| Тип (Type) | Класс (Class), Субкласс (Subclass) | | Отряд (Ordo), Подотряд (Subordo), Семейство (Familia) | | Род (Genus) | Вид (Species) |
| Type2
Apicomplexa | <u>Class</u> Sporozoea | | <u>Ordo</u>
Coccidia | <u>Subordo</u>
Haemosporina | <u>Genus</u>
Plasmodium | <u>Species</u> Pl. vivax
<u>Species</u> Pl. malaria
<u>Species</u> Pl. falciparum
<u>Species</u> Pl. ovale |
| | | | | <u>Subordo</u> Eimeriina
<u>Familia</u> Eimeriidae | <u>Genus</u>
Toxoplasma | <u>Species</u> T. gondii |
| | | | | | <u>Genus</u>
Isospora | <u>Species</u> I. belli |
| | | | | | <u>Genus</u>
Cyclospora | <u>Species</u> C. cayetanensis |
| | | | | <u>Familia</u>
Cryptosporididae | <u>Genus</u>
Cryptosporidium | <u>Species</u> C. muris
<u>Species</u> C. parvum |
| <u>Subordo</u>
Piroplasmida
<u>Familia</u> Babesiidae | <u>Genus</u> Babesia | <u>Species</u> B. divergens
<u>Species</u> B. Microti | | | | |
| Type 3
Ciliophora | <u>Class</u> Ciliata
<u>Subclass</u> Holotrichia | | <u>Ordo</u> Trichostomatida | | <u>Genus</u>
Balantidium | <u>Species</u> B.coli |
| Type 4
Microspora | <u>Class</u> Microsporea | | <u>Ordo</u> Microsporida | | <u>Genus</u>
Enterocytozoon | <u>Species</u> E. bienewisi |

некоторые другие. Для суждения о давности заражения и активности процесса необходимо проводить исследования парных сывороток, полученных через 2–3 недели,

Жизненный цикл и диагностика протозойных инфекций (цит. по Т.Р.Харрисону)

| Паразит, заболевание | Жизненный цикл | | Диагностика | | | |
|---|---|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--|--|
| | Промежуточный хозяин, среда обитания или механизм заражения | Окончательный хозяин | Стадия развития паразита | Материал для исследования | Серологические исследования | Другие признаки и методы диагностики |
| <i>Entamoeba histolytica</i> (амёбиаз) | Фекально-оральный | Человек | Трофозоиты, цисты | Кал, печень | Иммунодиффузия, ИФА, РНГА, определение антигенов в ИФА | УЗИ, ЖКТ, печени |
| <i>Giardia lamblia</i> (лямблиоз) | Фекально-оральный | Человек | Трофозоиты, цисты | Кал | Определение антигенов в ИФА, НРИФ, РПИФ | Исследование содержимого двенадцатиперстной кишки |
| <i>Isospora belli</i> (изоспориаз) | Фекально-оральный | Человек | Ооцисты | Кал | — | Окраска по Цилю—Нильсену |
| <i>Cryptosporidium</i> spp. (криптоспориديоз) | Фекально-оральный | Человек, другие млекопитающие | Ооцисты | Кал | Определение антигенов в НРИФ, ИФА | Окраска по Цилю—Нильсену, биопсия, ПЦР |
| <i>Enterocytozoon bienersi</i> (микроспоридиоз) | ? | Животные, человек | Споры | Кал | — | Модифицированная трехцветная окраска биопсия, ПЦР |
| <i>Naegleria</i> spp. | Теплая вода | Человек | Трофозоиты, цисты | ЦНС, слизистая носа | — | Биопсия, мазок из носоглотки |
| <i>Acanthamoeba</i> spp. | Почва, вода | Человек | Трофозоиты, цисты | ЦНС, кожа, роговица | — | Биопсия, соскобы |
| <i>Plasmodium</i> spp. (малярия) | Комары | Человек | Бесполое формы | Кровь | Применение ограничено в НРИФ | ПЦР |
| <i>Babesia microti</i> (бабезиоз) | Иксодовые клещи | Грызуны, человек | Бесполое формы | Кровь | НРИФ | Заражение лабораторных животных, подвергнутых спленэктомии |
| <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (сонная болезнь) | Муха це-це | Человек, травоядные | Трипомастиготы | Кровь, СМЖ | Реакция агглютинации, НРИФ | Биопсия трипаносомных шанкров или лимфоузлов |
| <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> (сонная болезнь) | Муха це-це | Человек, свиньи | Трипомастиготы | Кровь, СМЖ | Реакция агглютинации, НРИФ | Биопсия трипаносомных шанкров и лимфоузлов |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> (болезнь Чагаса) | Триатомовые клопы (семейство Reduviidae) | Человек, собаки, дикие животные | Амастиготы, трипомастиготы | Внутренние органы, кровь | РСК, НРИФ, ИФА | При ослаблении иммунитета — реактивация инфекции |
| <i>Leishmania tropica</i> и другие виды (кожный лейшманиоз) | Москиты (род <i>Phlebotomus</i>) | Человек, собаки, грызуны | Амастиготы | Кожа | НРИФ | Биопсия, соскобы, посев |
| <i>Leishmania braziliensis</i> (кожно-слизистый лейшманиоз) | Москиты (род <i>Lutzomyia</i>) | Человек, собаки, грызуны | Амастиготы | Кожа, слизистые | НРИФ | Биопсия, соскобы, посев |
| <i>Leishmania donovani</i> (висцеральный лейшманиоз) | Москиты (род <i>Phlebotomus</i>) | Человек, собаки, дикие животные | Амастиготы | Ретикуло-эндотелиальная система | НРИФ | Биопсия, посев |
| <i>Toxoplasma gondii</i> (токсоплазмоз) | Человек, другие млекопитающие | Кошки | Цисты, эндоzoиты | ЦНС, глаза, мышцы, другие ткани | ИФА, НРИФ | При ослаблении иммунитета наблюдается реактивация инфекции |

одновременно с помощью нескольких серологических реакций. Четырехкратное и более нарастание титров специфических антител, выявляемое несколькими серологическими реакциями, указывает на активность инфекционного процесса, а присутствие специфических IgM-антител – на недавнее первичное заражение. Кроме того, серологические реакции часто используются для выявления инфицированных доноров крови.

Аллергологический метод применяют ограниченно – лишь для подтверждения диагноза кожного лейшманиоза (проба с лейшманином) и токсоплазмоза (проба с токсоплазмином). Технически эти пробы выполняются подобно пробам с другими аллергенами.

Молекулярно – биологические методы. ПЦР разработана для диагностики малярии и урогенитального трихомониаза.

Тип SARCOMASTIGOPHORA

Возбудитель амёбиаза – *Entamoeba histolytica*

Морфология. Амёбы (Отряд Amoebina) простейшие с простым жизненным циклом, в отличие от представителей некоторых других отрядов не имеют жгутиковой стадии. Передвижение осуществляется путем направленного тока цитоплазмы. Жизненный цикл гистолитической или дизентерийной амёбы включает две стадии 1) вегетативную (трофозоит) и 2) стадию покоя (цисты), которые могут переходить одна в другую в зависимости от условий обитания в организме хозяина. При попадании цист в тонкую кишку происходит разрушение их оболочек. Из цисты выходит четырехядерная материнская форма амёбы, из которой после деления образуется 8 одноядерных амёб. При благоприятных условиях они размножаются, превращаются в вегетативные формы, которые обитают в проксимальных отделах толстой кишки. Возбудитель присутствует в организме человека в следующих формах: 1) вегетативная, тканевая форма (forma magna, эритрофаг, патогенная), 2) просветная форма (forma minuta, комменсальная), 3) циста, которая образуется мелкими просветными формами. Возможно превращение одних форм в другие. Тканевая вегетативная форма (патогенная) имеет размеры 20–25 мкм, мелкозернистую эндоплазму и более светлую - эктоплазму. В пищеварительных вакуолях находятся фагоцитированные эритроциты. Ядро округлое 3–7 мкм с зернами хроматина и пятиугольной звездчатой кариосомой. Обладает высокой подвижностью за счет псевдоподий. Часто различают, кроме того, большую вегетативную форму, имеющую размеры от 30–40 до 70–80 мкм.

Просветная форма имеет небольшие размеры (15–20 мкм), мало подвижна, в цитоплазме есть включения, содержащие детрит и бактерии, но не содержащие эритроциты, ядро имеет серповидное скопление хроматина под ядерной оболочкой, эктоплазма слабо развита. Предцистная форма имеет меньшие размеры – 12–20 мкм, отличается незначительной подвижностью.

Циста – округлой формы, диаметром 9–14 мкм с двухконтурной оболочкой, округлым ядром с пятиугольным хроматином в центре, число ядер от 1 у незрелых и до 4 у зрелых цист. В незрелых цистах могут быть гликогеновые вакуоли.

Культивирование. Возбудитель амёбиаза выращивают при 34°C на сложных питательных средах (среда Павловой и др.).

Патогенность для животных. В естественных условиях амёбиазом болеют крысы и обезьяны, но они не играют роли в распространении заболевания.

Патогенез. Амёбиаз – антропонозное заболевание. Источником инвазии является человек, выделяющий цисты *E. histolytica* в окружающую среду. Эпидемиологически наиболее опасны цистоносители, затем больные острым кишечным амёбиазом в стадии реконвалесценции и больные хроническим рецидивирующим амёбиазом в стадии ремиссии. Выделение цист инвазированными лицами может продолжаться многие годы, а

за сутки один цистоноситель способен выделять с фекалиями 300 млн и более цист. Больные с острыми проявлениями кишечного амёбиоза, выделяющие с фекалиями преимущественно вегетативные формы паразита, нестойкие в окружающей среде, эпидемиологической опасности не представляют. Механизм передачи инфекции - фекально-оральный. Возможны различные пути распространения амёбиоза: пищевой, водный, контактно-бытовой. Факторами передачи возбудителя чаще являются пищевые продукты, особенно овощи и фрукты, реже вода, предметы домашнего обихода, белье, посуда, игрушки, дверные ручки и т. д. В условиях антисанитарии возможно заражение при непосредственном (прямом) контакте с цистовыделителем. У гомосексуалистов возможен половой путь передачи инфекции. Рассеиванию цист амёб способствуют синантропные мухи, реже тараканы. В кишечнике этих насекомых цисты *E. histolytica* сохраняют жизнеспособность до 48–72 ч. Цистам принадлежит основная роль в заражении человека. Во влажных испражнениях эта способность сохраняется около месяца, в затененной и увлажненной почве - до 8 дней. В охлажденных пищевых продуктах, на фруктах, овощах, предметах домашнего обихода цисты способны переживать несколько дней.

У большинства инвазированных лиц цисты и просветные формы амёб могут долгое время обитать в кишечнике, не вызывая заболевания. При неблагоприятных условиях (снижение сопротивляемости организма, дисбактериоз и др.) амёбы внедряются в стенку кишки, где размножаются. По-видимому, в патогенезе амёбиоза имеет значение степень вирулентности возбудителя. Показано, что штаммы с более высокой вирулентностью чаще выделяются от больных кишечным амёбиозом, чем от бессимптомных цистоносителей. Проникновение в стенку кишки обеспечивается собственными ферментами амёб, обладающими протеолитической активностью. В кишечнике происходит цитолиз эпителия и некроз тканей с образованием язв. Патологический процесс при кишечном амёбиозе развивается в нисходящем направлении. В основном он локализуется в слепой, восходящей и ободочной кишках. Часто поражается прямая и сигмовидная кишки, реже – другие отделы кишечника. В типичных случаях ранняя стадия кишечного амёбиоза проявляется в гиперемии и отеке слизистой оболочки, возникновении на ней мелких эрозий и возвышающихся узелков с желтой точкой на вершине. Узелки заполнены детритом и содержат вегетативные формы дизентерийной амёбы. В результате коагуляционного или сухого некроза происходит разрушение узелков с образованием язв. Величина язв колеблется от нескольких миллиметров до 2–2,5 см в диаметре. Язвы, имеющие вид колб, отличаются набухшими подрытыми краями; они окружены зоной гиперемии и разобщены участками здоровой ткани. Глубокое дно язв, достигающее подслизистого слоя, покрыто гноем. В толще ткани краев и дна язв обнаруживаются амёбы с фагоцитированными эритроцитами. Тяжелые случаи кишечного амёбиоза, сопровождающиеся интенсивным распадом тканей подслизистой оболочки, приводят к образованию синусов, которые, соединяясь, превращаются в обширные язвы с неправильными краями. Углубление язв до мышечной и серозной оболочек может вызвать перфорацию кишечной стенки и развитие гнойного перитонита - местного или общего. Заживление глубоких язв влечет за собой разрастание рубцовой ткани, стеноз и даже полную непроходимость пораженной кишки. Длительный, хронически протекающий кишечный амёбиоз бывает причиной возникновения кист, полипов и амёбом. Амёбомы – опухолевидные образования в стенке толстой кишки, состоящие из грануляционной ткани, фибробластов и эозинофильных лейкоцитов. Глубокие изъязвления стенок кишки нарушают целостность кровеносных сосудов, что приводит к кишечным кровотечениям. Возможна гематогенная диссеминация амёб, ведущая к развитию внекишечного амёбиоза. По воротной вене возбудитель попадает в печень, где вокруг амёб образуются фокусы лимфоцитарной инфильтрации с последующими очаговыми некрозами. В близлежащих гепатоцитах развиваются процессы белковой и жировой дистрофии. Постепенно мелкие очаги некроза увеличиваются, как бы расплываются, сливаются; они обнаруживаются в виде крупных некротических пятен с зоной гиперемии вокруг них. В ряде случаев очаги

некроза рубцуются, но чаще происходит их эволюция в абсцессы, наполненные жидким содержимым шоколадного цвета.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует различать 3 основные формы амёбиаза: 1) кишечный амёбиаз; 2) внекишечный амёбиаз; 3) кожный амёбиаз. Кишечный амёбиаз может протекать в острой или хронической форме. Возможны следующие кишечные осложнения амёбиаза: перфорация с перитонитом, амёбомы, аппендицит, кишечные кровотечения, сужение кишечника. Внекишечный амёбиаз включает: амёбный гепатит и амёбные абсцессы других внутренних органов (легких, мозга).

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат фекалии, гной из пораженных органов, мокрота, кровь.

Микроскопический метод. Для обнаружения вегетативных форм исследуют свежeweделенные фекалии (не позднее 10–15 мин) в раздавленной капле. Препарат просматривают в фазово - контрастном микроскопе. При температуре 20°C и выше (до 39–40°C) амёбы активно подвижны. Движение их осуществляется путем относительно быстрого, внезапного выбрасывания светлых прозрачных эктоплазматических псевдоподий. В образовавшуюся псевдоподию бурно, вихреобразно переливается эндоплазма с заключенными в ней эритроцитами, бактериями, грибами и пищевым детритом. У живых неокрашенных дизентерийных амёб ядра не видны. Это служит одним из важных дифференциальных признаков, позволяющих отличать их от сходных по размерам и форме кишечных амёб (*E. coli*).

Тонкие мазки фиксируют и окрашивают метиленовым синим, сафранином, железным гематоксилином по Гейденгайну. Размеры амёб варьируют от 12–15 до 22–45 мкм (в среднем – около 23 мкм). Тело их вытянутое, часто округлое, в большинстве случаев разграничено на светлоокрашенную гомогенную эктоплазму и мелкозернистую темную эндоплазму. У многих амёб в эндоплазме видны единичные или многочисленные (до нескольких десятков) темноокрашенные округлые включения – эритроциты. Величина их различна в зависимости от степени переваривания. Цисты изучают в раздавленной капле с добавлением раствора Люголя. Цисты *E. coli* в препаратах, окрашенных раствором Люголя, по форме не отличаются от цист дизентерийной амёбы, однако овальные их формы встречаются чаще, размеры цист более крупные: 10–30 мкм (средний – 18 мкм). Незрелые цисты *E. coli* обычно двухядерные (с другим числом ядер крайне редки), зрелые – восьмиядерные. Иногда встречаются цисты с 16 и очень редко даже с 32 ядрами. Цисты дизентерийной амёбы – одно- двух- и четырехядерные.

Протистологический метод. Дополнительным и вспомогательным методом паразитологической диагностики амёбиаза может служить культивирование амёб на искусственных питательных средах. Фекалии засевают на среду Павловой, среду Robinson и др. инкубируют при 37°C 24–72 ч. Амёбы размножаются на дне пробирки.

Биологический метод. Заражают котят, режесенят, кроликов, крыс. Если в материале предполагается наличие вегетативных форм (острый период), животных заражают через прямую кишку. Материал с цистами (цистоносители, реконвалесценты, больные с хроническим течением болезни) вводят перорально через тонкий зонд.

Серологический метод. При кишечном амёбиазе иммунологические тесты положительны у 60–70% больных, при амёбном абсцессе печени - не менее чем у 95%. Наиболее чувствительны РНГА, ИФА, меньшей чувствительностью обладают непрямая РИФ (НРИФ) и РСК.

В последние годы разработан метод ПЦР, позволяющий идентифицировать возбудителя в фекалиях.

Профилактика и лечение. Лечение проводится метронидазолом, хлорохином, эметином, тетрациклином, мономицином и др. препаратами. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель лямблиоза (гиардиоза) — *Giardia lamblia* (*Lambliia intestinalis*)

Морфология. Лямблии относятся к отряду Diplomonadida. Жгутиконосцы этого отряда обладают двойным набором всех органоидов и характеризуются билатеральной симметрией.

Лямблии могут быть обнаружены в двух формах: вегетативной (трофозоит) и цистой.

Вегетативные формы имеют грушевидное тело с передним широким закругленным концом и задним узким заостренным. Размеры в длину составляют 10–28 мкм, а в самой широкой части 8–12 мкм. Характерно наличие двусторонней симметрии: по средней линии внутри тела спереди назад проходят две тонкие параллельные нити – аксостили, которые начинаются от базальных зерен и выходят наружу в виде двух хвостовых жгутиков на заднем конце тела. От самостоятельных базальных зерен начинаются еще три пары жгутиков – передняя, средняя и вентральная. В цитоплазме видны два симметрично расположенных ядра. У переднего конца тела на вентральной стороне находится присасывательный диск («присоска») в виде светлого круглого участка. Спинная поверхность тела выпуклая, узкий хвостовой конец обычно загнут на спинную сторону. Продолжительность жизни лямблий невелика и составляет около 30–40 дней. Размножение лямблий происходит путем продольного деления.

Циста имеет правильную овальную форму, оболочка двухконтурная, гладкая, размеры 12,7 x 8,8 мкм. Внутри цитоплазмы видны тонкие продольные нити аксонем и сложно свернутые жгутики, в задней половине цисты - серповидные или в виде запятой парабазальные тела. В незрелых цистах обнаруживаются два ядра, а в зрелых – четыре.

Культивирование. Методика культивирования лямблий до настоящего времени недостаточно разработана и применяется лишь в исследовательских целях. Выращивают лямблии на среде Карапетяна (L-3) с добавлением культуры грибов рода *Candida*, продуцирующих стимуляторы роста для лямблий.

Патогенность для животных. К лямблиям чувствительны собаки, кошки, кролики.

Патогенез. Лямблиоз – кишечная широко распространенная протозойная инфекция с локализацией паразитов в тонком кишечнике и с вторичным проникновением в желчные пути и протоки печени. Механизм заражения - фекально-оральный. В испражнениях цисты лямблий могут сохраняться 2–3 недели. Попав в холодную воду, цисты способны выживать в течение более 2 мес., а также сохранять устойчивость к концентрации хлора (0,4 мг/л), используемой обычно для обезвреживания водопроводной воды. Для заражения человека обычно достаточно бывает выпить воду, содержащую всего лишь 10 цист паразита. Источник инфекции – цистоноситель или больной. Путь передачи – алиментарный, через загрязненные цистами продукты питания (овощи, фрукты и т. д.), водный, контактно-бытовой, особенно среди детей, не обученных правилам личной гигиены. Зрелая циста проникает в тонкий кишечник, эксцистируется и, активно размножаясь, попадает в двенадцатиперстную кишку и желчный пузырь. Паразиты располагаются пристеночно на микроворсинках щеточной каемки кишки. Расположение лямблий на ворсинках в различных отделах кишечника соответствует интенсивности пристеночного пищеварения. В верхней части тонкой кишки, где процесс контактного пищеварения наиболее интенсивен, лямблии обнаруживаются по всей длине ворсинок. В среднем отделе, где интенсивность контактного пищеварения ниже, они могут существовать только на верхушке ворсинки. При продвижении содержимого кишечника лямблии увлекаются в просвет кишечника и попадают в толстую кишку, где условия неблагоприятны, что приводит к образованию цист. Цисты вместе с фекалиями выделяются во внешнюю среду. У некоторых людей большие количества паразитов вызывают механическую блокаду пристеночного пищеварения и всасывательной функции, что приводит к раздражению и воспалительным изменениям слизистой оболочки двенадцатиперстной или тонкой кишки с последующей острой или хронической диареей и стеатореей. В процесс могут вовлекаться желчевыводящие пути и

желчный пузырь, в результате возникает холангит и холецистит. Зараженность лямблиями населения достигает 10–12%, детей – 50–80%. У детей клинически выраженные формы заболевания развиваются чаще, чем у взрослых. Классификация лямблиоза включает: 1) лямблиозное носительство; 2) лямблиоз без клинических проявлений (латентная, субклиническая форма); 3) лямблиоз с клиническими проявлениями (манифестный), который в свою очередь может протекать в различных клинических формах: кишечной (острый или хронический дуоденит, острый или хронический энтерит, гастроэнтерит и энтероколит), билиарно-панкреатической (дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит), в форме с внекишечными проявлениями (нейроциркуляторная дисфункция, астеноневротический синдром, аллергические проявления).

При лямблиозе развивается клеточный и гуморальный иммунитет, сохраняющийся 2–6 мес после излечения.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат комочки слизи из жидких фекалий и дуоденальное содержимое. Диагноз лямблиоза при наличии соответствующих клинических симптомов устанавливается в случае нахождения вегетативных форм или цист паразита. Вегетативные формы обнаруживаются в дуоденальном содержимом и только в жидких испражнениях. Цисты встречаются, преимущественно в оформленном кале, в жидких фекалиях их находят лишь изредка.

Микроскопический метод. Из материала готовят нативные и обработанные раствором Люоля, железным гематоксилином по Гейденгайну препараты.

Культуральные методы для диагностики лямблиоза не применяются.

Серологический метод. Иммунологические реакции (ИФА, ПРИФ) применяются как дополнительные методы исследования.

Профилактика и лечение. Необходимо избегать употребления потенциально контаминированных пищевых продуктов и воды. Воду для питья следует кипятить или обрабатывать соответствующими галогеновыми дезинфектантами. Детей при поступлении в детские воспитательные учреждения следует обследовать на лямблиоз; инфицированных необходимо лечить метронидазолом, фуразолидоном. Следует подчеркнуть важную роль соблюдения правил личной гигиены детьми и персоналом. Системы коммунального водоснабжения должны обеспечивать адекватную фильтрацию и дезинфекцию воды. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудитель трихомониоза – *Trichomonas vaginalis*

Из многих видов рода *Trichomonas* паразитами человека являются *T. hominis* (трихомонада кишечная) в кишечнике, трихомонада ротовая *T. tenax* (*T. elongata*) в полости рта, а также *T. vaginalis* (трихомонада мочеполовая) – единственный вид, патогенность которого доказана, обитающий во влагалище, мочеиспускательном канале и предстательной железе. Все указанные виды трихомонад существуют только на стадии трофозоида и морфологически схожи друг с другом.

Морфология. Урогенитальная трихомонада относится к отряду Trichomonadida, имеет размеры от 8 до 30 мкм. Тело овальной формы, покрыто пелликулой. Ядро расположено ближе к переднему концу. Около ядра находится группа блефаропластов, от которых берут начало четыре жгутика, направленных вперед, краевая нить ундулирующей мембраны, занимающей 2/3 длины трихомонады, и аксостиль, который огибает ядро с противоположной стороны и выступает на заднем конце тела в виде шипика. На переднем конце тела есть цитостом в виде узкой щели. В цитоплазме обнаруживаются бактерии и лейкоциты. Ундулирующая мембрана короче длины тела и не имеет концевых жгутиков. Цисты не обнаружены.

Тинкториальные свойства. Хорошо окрашиваются по Романовскому-Гимзе, 1% метиленовым синим, 0,5% бриллиантовым синим, модифицированным методом Грама.

Культивирование. Трихомонады культивируют в различных жидких и плотных питательных средах: Джонсона-Трассела, СКДС, СГДС и 199-СДС. Среда СКДС (среда с

гидролизатом казеина, дрожжевым аутолизатом и сывороткой крови). В состав сред входят печеночный экстракт, мальтоза, цистеин, пептон. Используют также тканевые культуры и куриные эмбрионы.

Патогенность для животных. Трихомонады для животных непатогенны.

Патогенез. Трихомониаз – антропонозное заболевание, распространенное повсеместно. Источником возбудителя являются больные и носители. Основным путем передачи возбудителя – половой, заражение может произойти также при использовании личных предметов туалета (губки, белье, постельные принадлежности и т. д.) больного, медицинского гинекологического инструментария. Входными воротами возбудителя являются слизистые оболочки половых путей. Обычно поражаются влагалище, шейка матки у женщин; уретра, предстательная железа, семенные пузырьки у мужчин. Слизистые оболочки при заболевании воспалены, эрозированы, покрыты пенным желтоватым отделяемым. Генерализации процесса не возникает. У мужчин заболевание может протекать бессимптомно. При развитии заболевания у женщин из микрофлоры влагалища исчезают молочно-кислые бактерии, но размножаются энтерококки, стафилококки, кишечная палочка. Формируется симбиоз трихомонад и бактерий.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат: выделения из влагалища, шейки матки, мочеиспускательного канала, секрет предстательной железы, сперма.

Микроскопический метод является основным.

1. Нативный мазок. На предметное стекло наносят каплю теплого изотонического раствора хлорида натрия и смешивают с ним исследуемый материал. Мазки накрывают покровным стеклом и микроскопируют немедленно после приготовления препарата (объектив 40, окуляр 7 или 10). В положительных случаях в мазках обнаруживаются трихомонады грушевидной, овальной или округлой формы. По величине они несколько больше лейкоцита. Для подвижных форм характерны толчкообразные движения ундулирующей мембраны и жгутиков, которые особенно хорошо видны при исследовании в микроскопе с темнопольным конденсором.

2. Фазово-контрастная микроскопия. Дает возможность обнаруживать живых малококонтрастных урогенитальных трихомонад в неокрашенном виде. Паразиты различимы даже тогда, когда они совсем неподвижны. Метод позволяет с предельной четкостью различать не только движения, но и структуру трихомонад: жгутики, ундулирующую мембрану, аксостиль и др. Для окраски нативных препаратов при фазово-контрастной микроскопии иногда применяется 0,1 % раствор сафранина. При этой окраске трихомонады сохраняют движение и лучше выделяются среди форменных элементов.

3. Люминесцентная микроскопия. Высушенный мазок, взятый для поисков трихомонад, можно длительно хранить в темном месте, а перед исследованием на него необходимо нанести несколько капель раствора акридинового оранжевого. При помощи люминесцентной микроскопии удастся выявить неподвижные и безжгутиковые формы урогенитальных трихомонад, которые при обычном микроскопировании трудно отличить от лейкоцитов и эпителиальных клеток. Благодаря эксцентрично расположенному зеленоватому ядру и окрашенной в кирпично-красный цвет цитоплазме трихомонад почти невозможно спутать с другими клетками.

4. Окрашенные микроскопические препараты. Применяется окраска метиленовым синим, окраска по модифицированному способу Грама, что позволяет одновременно диагностировать гонорею и трихомониаз.

Исследование окрашенных мазков может повышать процент выявления урогенитальных трихомонад за счет учета подвижных и неподвижных особей, в то время как при исследовании нативных препаратов неподвижные особи часто не учитываются. Если в окрашенных мазках наблюдается большое количество сегментоядерных

нейтрофилов при незначительном количестве бактериальной флоры, необходимо провести исследование на хламидиоз и микоплазмоз.

Протистологический метод. Применяется в случаях атипичной клинической картины, при хроническом течении заболевания, выявлении трихомонадоносителей и для установления выздоровления больных. Для культивирования трихомонад используется большое количество жидких и плотных питательных сред. Из первых наиболее часто применяются среды СКДС, СГДС и 199-СДС. Посев производят и заливают среды стерильным вазелиновым маслом. Урогенитальные трихомонады на 3–5-й день после посева дают придонный рост в виде плотного беловатого осадка, из которого пастеровской пипеткой берут материал для исследования в нативном мазке. В случае отрицательных результатов исследование повторяют на 7–9-й и 11–17-й день после посева. Среду 199-СДС (с модификациями) целесообразно также применять при оценке чувствительности трихомонад к противопротозойным препаратам методом серийных разведений в жидкой среде. Учет результатов проводится на 3 и 5 день после посева.

Серологический метод. Используется как вспомогательный, низкая иммуногенность и наличие различных серотипов урогенитальных трихомонад затрудняют получение достоверных результатов в диагностике. Серологические реакции иногда бывают отрицательными даже в случаях, когда выявлен возбудитель. Достоинством серологического метода является то, что серологические реакции остаются положительными в течение 1 года после излечения трихомониаза, что очень важно для ретроспективной диагностики. Результаты серологических реакций зависят от степени соответствия антигенной структуры штамма, вызвавшего заболевание, и штамма, использованного для приготовления диагностической сыворотки.

Для серологической диагностики урогенитального трихомониаза используются реакции агглютинации, связывания комплемента (РСК), реакция непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ), иммуноферментный анализ (ИФА) и ускоренная реакция иммунофлюоресценции (РИФ-40). В РИФ-40 в качестве антигена используют урогенитальные трихомонады из 20–30 штаммов, выращенных на жидкой питательной среде в течение 2–3 сут. РИФ-40 успешно применяется при диагностике бессимптомного трихомониаза, трихомонадоносительства и для определения этиологии неспецифических воспалительных заболеваний мочеполовых органов.

При иммуноиндикации в исследуемом материале с помощью латексных или эритроцитарных диагностикумов выявляют растворимые антигены трихомонад (РЛА, РНГА).

Биологический и аллергологически методы не применяют.

Профилактика и лечение. Выявление и лечение (трихопол, флагил и др.) больных и их постоянных половых партнеров. Специфическая профилактика не разработана.

Возбудители кожного лейшманиоза (Болезнь Боровского, пендинская язва, восточная язва) *Leishmania tropica major, Leishmania tropica minor*

Кожный лейшманиоз – трансмиссивный протозооз, эндемичный в районах тропического и субтропического климата, клинически характеризующийся ограниченными поражениями кожи с последующим изъязвлением и рубцеванием. Различают кожный лейшманиоз Старого Света (антропонозный и зоонозный подтипы) и кожный лейшманиоз Нового Света.

Морфология. Лейшмании паразитируют у животных и человека в безжгутиковой (амастиготной) форме. Возбудитель представляет собой овальные клетки размером 1–3 x 3–6 мкм с центрально расположенным овальным ядром и хорошо видимым кинетопластом палочковидной формы. Вторым хозяином и переносчиком лейшманий являются москиты, в организме которых паразиты находятся в жгутиковой (промастиготной) форме, при этом тело лейшмании увеличивается в размерах (10–20 x 5–

6 мкм), вытягивается в длину, становится веретеновидным и от кинетопласта отрастает жгутик до 15–20 мкм.

Культивирование лейшманий осуществляется на питательной среде NNN, содержащей агар с дефибринированной кровью кролика при температуре 22–25° С. Лейшмании вырастают на 7–10 день после посева в виде каплеобразных колоний и требуют пересева через каждые две недели. При культивировании на среде NNN лейшмании образуют жгутиковые формы. Кроме того, лейшманий культивируют в куриных эмбрионах и в культурах макрофагов, где получают безжгутиковую форму.

Патогенность для животных. Возбудители кожного лейшманиоза паразитируют, в основном, в организме грызунов (суслики, песчанки, хомяки и др.). Зараженность животных в естественных условиях достигает 70%. Заболевание проявляется в виде кожных язв.

Патогенез. Кожный лейшманиоз – трансмиссивное заболевание с природной очаговостью, характеризуется ограниченными поражениями кожи, формированием язв с последующим рубцеванием.

Различают поздно изъязвляющийся антропонозный лейшманиоз (сухая хроническая форма), вызываемый *L. tropica minor*, и остронекротизирующий зоонозный кожный лейшманиоз (острая мокрая форма), вызываемый *L. tropica major*.

При лейшманиозе первого типа источником инфекции является человек (редко собака), поэтому эту форму называют городской. Переносчики – москиты *Ph. papatasi*.

При втором типе источник инфекции – дикие грызуны – обитатели пустыни и полупустыни, и его называют пустынно – сельским лейшманиозом. Переносчиками служат москиты *Ph. papatasi*, *Ph. caucasicus*, живущие в норах песчанок, сусликов, тушканчиков.

Москиты становятся источником возбудителей через 7–8 сут. после попадания в их желудок инфицированной крови, лейшмании накапливаются в глотке москита. При укусе зараженного москита к месту внедрения лейшманий мигрируют макрофаги, появляется специфическая гранулема (лейшманиома). В толще кожи развивается массивный инфильтрат из гистиоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов, лимфоидных элементов. Лимфогенно лейшмании могут рассеиваться, образуя бугорки обсеменения, лимфангиты, лимфадениты, но при антропонозном подтипе это происходит редко. Общая реакция организма выражена слабо.

Предложена следующая клиническая классификация кожного лейшманиоза.

1. Первичная лейшманиома: а) стадия бугорка; б) стадия изъязвления; в) стадия рубцевания.
2. Последовательная лейшманиома.
3. Диффузно - инфильтрирующая лейшманиома.
4. Туберкулоидный кожный лейшманиоз.

На месте внедрения возбудителя в кожу появляется первичная гладкая папула, розового цвета, диаметром 2–3 мм. Постепенно и медленно увеличиваясь, через 3–6 мес она достигает 1–2 см в диаметре. В центре бугорка появляется чешуйка, затем корка, которая постепенно утолщается. После ее отпадения (через 6–10 мес) обнажается неглубокая язва с зернистым дном, покрытым гнойным налетом. Края язвы неровные, форма ее овальная или круглая. В подкожную жировую клетчатку она не проникает, вокруг язвы и под ней определяется плотный инфильтрат. Увеличение размеров язвы происходит вследствие распада краевого инфильтрата; к 8–12-му месяцу болезни она может достигать 4–6 см в диаметре. Отделяемое язвы скудное, серозное или серозно-гнойное.

Спустя несколько месяцев происходит рубцевание. Рубец вначале розовый, затем бледный, атрофичный, имеет характерный “штампованный” вид. От появления бугорка до формирования рубца проходит в среднем 1 год (отсюда “годовик”), иногда 2 года и более. В случае присоединения вторичной инфекции течение язвы осложняется и удлиняется.

Язвы, в большинстве случаев безболезненные, локализуются обычно на лице и верхних конечностях, число 1–3, редко 8–10. У некоторых больных (обычно у детей и юношей) развивается туберкулоидный кожный лейшманиоз. Вокруг рубцов, реже на самих рубцах появляются мелкие (1–3 мм в диаметре) множественные бугорки, к изъязвлениям не склонны, но могут увеличиваться в размерах, сливаться. Процесс длится до 5–20 лет и разрешается рубцеванием. Летальные исходы не отмечаются. Остаются косметические дефекты, иногда значительные, обезображивающие.

Микробиологическая диагностика. Болезнь подтверждается обнаружением лейшманий в материале, полученном из бугорков со дна язв и краевого инфильтрата (где обычно содержится большое количество возбудителей).

Микроскопический метод. Амастиготные формы лейшманий обнаруживают в препаратах, приготовленных из содержимого бугорков или краевого инфильтрата недавно образовавшихся язв. При этом бугорок или участок краевого инфильтрата для обескровливания захватывается и сдавливается пальцами левой руки. На анемизированном участке делается неглубокий надрез. С его стенки концом скальпеля берется кусочек ткани, который вместе с серозной жидкостью переносится на предметное стекло и размазывается по его поверхности. Мазки окрашиваются по Романовскому - Гимзе и просматриваются при иммерсионном увеличении микроскопа.

Культуральный метод. Если в мазках обнаружить амастигот не удастся, материал, полученный из периферических инфильтратов лейшманиом, может быть использован для получения культур лейшманий на питательных средах. Среди них одной из наиболее распространенных остается кровяной NNN агар. В мазках из культур лейшмании могут концентрироваться в виде розеток (жгутиками к центру).

Биологический метод. В качестве подопытных животных используют хомяков, белых мышей, песчанок, метод используется редко.

Аллергологический метод. С целью постановки ретроспективного диагноза применяется кожная проба с аллергеном (реакция Монтенегри), полученным из жгутиковых форм возбудителя, убитых формалином и нагреванием.

Профилактика и лечение. На лейшманиомы накладывают повязки или наклейки, чтобы предупредить заражение москитов. Кроме того, необходимо уничтожение инвазированных животных и москитов. Борьба с москитами включает в себя поддержание высокого уровня санитарного состояния жилища, окружающей территории с обязательным удалением мусора и органических отходов, периодическую обработку их инсектицидами. На территории природного очага в условиях повышенного риска заражения проводят вакцинацию населения. Материалом для прививок служит живая вакцина (живая культура возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза), которую вводят внутрикожно не позднее, чем за 3 мес до выезда в эндемичный район.

Возбудители висцерального лейшманиоза (детский кала-азар, детский висцеральный лейшманиоз) *Leishmania donovani*

Морфология такая же, что и у возбудителей кожного лейшманиоза.

Патогенность для животных. В естественных условиях циркуляция возбудителя идет среди шакалов, лис, волков, собак. Из лабораторных животных к возбудителю чувствительны белые мыши, хомячки.

Патогенез. Висцеральный лейшманиоз – болезнь с природной очаговостью, характеризующаяся хроническим течением, периодическим повышением температуры, прогрессирующим малокровием, лейкопенией, гранулоцитопенией, гепатоспленомегалией и истощением. Различают две основные формы висцерального лейшманиоза: индийский кала-азар и средиземноморский. Источник лейшманий при кала-азаре – больной человек, при средиземноморском – больные животные (шакалы, лисицы, собаки и т. д.). Путь передачи возбудителя – трансмиссивный. Основными переносчиками

служат москиты видов *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus caucasicus*. Москиты инфицируются при кровососании. На месте укуса инфицированным москитом с его слюной в кожные ткани попадают жгутиковые (промастиготные) формы лейшманий, которые захватываются клетками фагоцитарной системы и в зависимости от факторов резистентности организма погибают или, превратившись в безжгутиковые (амастиготные) формы, начинают развиваться, размножаться и вызывают первичный аффект. Из места внедрения часть лейшманий током лимфы и крови заносится во внутренние органы, вследствие чего наступает генерализация процесса. Лейшмании локализуются в печени, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге. Размножение лейшманий в клетках СМФ проявляется увеличением и нарушением функций печени, селезенки, лимфатических узлов, поражением костного мозга и желудочно-кишечного тракта. Продукты метаболизма и гибели лейшманий приводят к развитию интоксикации. Для заболевания характерен кожный лейшманоид, который развивается у 5–10% больных. Кожный лейшманоид - это узелковые и (или) пятнистые высыпания, появляющиеся через 1–2 года после проведенной клинически эффективной терапии и содержащие в себе лейшманий, которые могут сохраняться в них годами и даже десятилетиями. Таким образом, больной с кожным лейшманоидом становится резервуаром возбудителя и источником инвазии москитов на долгие годы.

Висцеральным лейшманиозом в основном болеют дети (до 3–5 лет) и в 5% взрослые. Чем моложе дети, тем чаще присоединяются различные заболевания и возникают осложнения (пневмония, менингит, диспепсия, нефрит и т. д.), которые могут привести к летальному исходу.

Формируется практически пожизненный, стойкий иммунитет.

Микробиологическая диагностика. В эндемических очагах клинический диагноз не представляет трудностей. Материалом для исследования служит: пунктат лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, печени, кровь, соскоб первичного аффекта. Самым удобным и надежным методом является исследование пунктата костного мозга.

Микроскопический метод. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, обнаруживают безжгутиковые (амастиготные) формы, как свободно лежащие, так и в цитоплазме макрофагов.

Протистологический метод. Материал засевают на среду NNN. Рост при температуре 22⁰С лейшманий обнаруживается иногда уже через 3 - 4 дня, но наиболее интенсивно он происходит через 2–4 недели. NNN агар используется также в качестве твердой фазы двухфазных питательных сред Кузнецовой, коммерческой среды 199 и др. В жидкой среде культура лейшманий растет в виде отдельных, подвижных промастигот. На твердой среде промастиготы образуют прозрачные каплевидные колонии, в которых обнаруживаются жгутиковые (промастиготные) формы лейшманий в виде розеток. Если в течение 40 дней возбудитель не обнаружен, то результат считают отрицательным.

Биологический метод. В качестве подопытных животных используют хомяков (*Cricetulus griseus*, *Mesocricetus auratus*), которых заражают суспензией субстрата биопроб, взятых из костного мозга, лимфатических узлов, печени. Если животные не погибают ранее, их забивают на 15–30 день и готовят из тканей печени, селезенки и лимфатических узлов препараты (мазки, отпечатки), которые красят по Романовскому-Гимзе и просматривают. Печень зараженных хомяков можно использовать в качестве антигена при постановке НРИФ.

Серологический метод. С успехом используются реакция непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция связывания комплемента (РСК) и реакция латекс - агглютинации (РЛА) с антигеном из культуры лейшманий. Диагностическими считаются титры антилейшманийных антител: в РСК – 1:40, в НРИФ – 1:128. Серологические реакции становятся положительными через 1–3 недели после начала заболевания. Характерная для висцерального лейшманиоза

гиперглобулинемия выявляется методом электрофореза или при помощи формол-гель-теста по Непиру: при добавлении к 1 мл сыворотки больного 1 капли 40% формалина наблюдается образование опалесцирующего геля.

Профилактика и лечение. Раннее выявление и лечение (мономицин, акрихин, солжусурьмин и др.) больных, борьба с москитами. Важное значение имеет хорошо организованная исчерпывающая регистрация всех больных и лечебно-профилактические мероприятия; использование репеллентов и густых сеток вокруг кроватей больных и других способов предотвращения залета москитов в жилище; ограничение миграций таких больных. На лейшманиомы накладываются повязки или наклейки, чтобы предупредить заражение москитов. Наряду с этим, необходимо уничтожение инвазированных животных. Специфическая профилактика отсутствует.

Тип APICOMPLEXA

Возбудители малярии

***Plasmodium vivax* – возбудитель трехдневной малярии**

***Plasmodium malariae* – возбудитель четырехдневной малярии**

***Plasmodium falciparum* – возбудитель тропической малярии**

***Plasmodium ovale* – возбудитель овале малярии**

Возбудители малярии относятся к классу Sporozoea.

Морфология. Возбудители малярии проходят половой цикл развития (спорогония) в теле самки комара рода *Anopheles*, бесполой цикл (шизогония) – в организме человека, причем вначале паразиты размножаются в клетках печени (тканевая шизогония), а затем поражают эритроциты (эритроцитарная шизогония). Диагностика проводится на стадии эритроцитарной шизогонии, во время которой паразит проходит ряд морфологических изменений.

В мазке крови плазмодии обнаруживаются в эритроцитах. При окраске по Романовскому - Гимзе цитоплазма паразитов окрашивается в голубой цвет, ядро – в различные оттенки красного цвета, пигмент – мелкие зернышки коричневого или темно-коричневого цвета. Для удобства изучения растущих паразитов подразделяют на стадии.

1. Стадия кольца. Образуется через 2–3 часа после внедрения в эритроцит (мерозоит). У паразита на этой стадии образуется вакуоль, отодвигающая цитоплазму и ядро на периферию. Плазмодий принимает вид кольца, достигающего 1/4 поперечника нормального эритроцита. Через 8–16 час от начала развития мерозоита происходит образование юного шизонта, отмечается заметное утолщение ободка цитоплазмы, в котором проявляются 1–2 зернышка малярийного пигмента (меланина).

Через 16–24 час размеры шизонта занимают 1/2 слегка увеличенного эритроцита, зерен пигмента 15 - 20, контуры кольца расширены и имеют неправильную форму.

2. Стадия собственно шизонта. Через 24–32 аса взрослый шизонт занимает больше 1/2 эритроцита, цитоплазма увеличена вдвое, принимает очертание висячего замка, иногда с псевдоподиями, содержание пигмента растёт. Через 32–40 ч взрослый шизонт переходит в безвакуольную стадию, занимая всю площадь увеличенного эритроцита, пигмент в виде глыбок неравномерно распределен по цитоплазме. В дальнейшем начинается процесс шизогонии.

3. Стадия делящегося шизонта (морула). Ядро шизонта делится на 2–4–8 частей до предельного числа, свойственного каждому виду плазмодиев. Затем следует распад на комочки цитоплазмы размером 1,5 мкм, содержащие ядро (мерозоиты).

4. Гаметоциты (гамонты, незрелые гаметы) образуются из мерозоитов через 3–4 цикла шизогонии, они не имеют вакуоли и не дают очертаний кольца, растут и занимают весь эритроцит. Форма их округлая с гладкими контурами, с пигментом по всей цитоплазме более темноокрашенным, чем у шизонтов. Макрогамонты (женские гамонты) крупные по размеру (12–14 мкм) клетки с ядром в 4–5 мкм, расположенным

эксцентрично. Микрогамонты (мужские гамонты) – клетки меньше размера эритроцита, с крупным ядром, расположенным центрально и с менее окрашенной цитоплазмой.

Культивирование. Малярийные паразиты развиваются на средах, содержащих кровь с глюкозой, а также на искусственной среде, содержащей метионин и изолейцин. При культивировании эритроцитарных стадий плазмодиев тропической малярии *in vitro* были получены гаметоциты.

Патогенность для животных. Установлено, что виды, которые паразитируют у человека, не прививаются животным, у обезьян были найдены близкие, но не идентичные с человеческими виды малярийного плазмодия.

Патогенез. Малярия – острый антропоноз, трансмиссивный протозооз, характеризующийся циклическим течением с чередованием приступов лихорадки и периодов апирексии, увеличением печени и селезенки, возникновением анемии, рецидивами болезни.

Источник возбудителей – больной и паразитоноситель. Основным путем передачи – трансмиссивный, переносчиками являются самки комара рода *Anopheles*. Вертикальная передача плазмодиев наблюдается редко и происходит, как правило, при ослабленном иммунитете у беременных, больных малярией *falciparum*, заражение новорожденных происходит при родах, трансплацентарное заражение *P. falciparum* отмечается очень редко вследствие относительно высокого иммунитета у беременных. Возможно заражение малярией при переливании крови. Заражение человека малярией, ее развитие и исходы обусловлены особенностями макроорганизма, плазмодиев и факторов внешней среды. Внедрение малярийных плазмодиев в эритроциты завершается примерно за 30 сек. Внедрение паразита происходит, если апикальная область мерозоиота находится в контакте с поверхностью эритроцита. После формирования паразитоформной вакуоли эритроцитарная мембрана смыкается. Начальный цикл и развитие паразита в тканях обычно не сопровождается заметными патологическими реакциями и соответствует периоду инкубации.

Если резистентность организма достаточно высока, то в определенных условиях патологический процесс может ограничиваться субклинической формой или плазмодиеносительством, которое при определенных неблагоприятных для организма условиях может перейти в типичную форму инфекции. Малярийный приступ или разгар болезни связан с выходом в кровь эритроцитарных мерозоитов, сопровождается увеличением количества метаболических шлаков, нежизнеспособных или погибших клеток, продуктов метаболизма плазмодиев, вызывающих сильное раздражение терморегуляционного центра с последующей температурной реакцией. Вследствие строгой цикличности эритроцитарной шизогонии в зависимости от видов возбудителя малярийный приступ повторяется в различные сроки: при трехдневной и тропической – через каждые 48 часов, при четырехдневной – через 72 часа. При наличии более одной генерации плазмодиев нарушается последовательность повторения приступов малярии, и температурные реакции теряют свою ритмичность. Скопление в крови и тканях чужеродных для организма человека продуктов токсического характера (денатурированные белки эритроцитов, метаболические тканевые продукты) приводят к выработке аутоантител с последующим развитием аутоиммунного процесса. Организм больного отвечает аллергической и анафилактической реакцией с явлениями гипердреналинемии, гипергистаминемии, гипергликемии, гиперкалиемии, повышением активности кининов, уровня серотонина и других биогенных веществ, вызывающих гемодинамические расстройства. Увеличение активности биогенных аминов способствует повышению проницаемости капиллярной стенки и выходу жидкой части крови во внесосудистое пространство с последующим развитием отека головного мозга, особенно при тяжелых формах, чаще при тропической малярии. Разрушение пораженных эритроцитов, их гемолиз в результате образования аутоантител, угнетение гемопоэза приводит к развитию анемии, лейкопении, тромбоцитопении. После 2–3 малярийных

приступов увеличивается титр IgM и IgG, происходит активация фагоцитоза, что приводит к разрушению паразитов в фагосомах макрофагов. Все это способствует установлению динамического равновесия между иммунным статусом больного (хозяина) и паразитами. Приступы малярии прекращаются и наступает реконвалесценция. По мере снижения уровня паразитемии сила антигенного раздражения уменьшается, снижается и иммунная реактивность, что способствует увеличению популяции малярийных паразитов, сохранившихся в эритроцитах. В результате возможна новая волна температурных реакций, называемых ближними рецидивами. Рецидив способствует формированию более напряженной иммунной реакции, предупреждающей дальнейшее развитие эритроцитарных форм плазмодиев. Нередко повторение очередных приступов малярии приводит к формированию затяжной (3–6 мес) и даже хронической (более 6 мес) малярии.

Поступление в плазму крови паразитарных антигенов повышает интенсивность фагоцитоза, индуцирует синтез разнообразных антител, выявляемых преимущественно во фракциях IgM и IgG, причем протективное значение имеет лишь небольшая часть этих антител, например агглютинины, блокирующие инвазию эритроцитов, опсоины, усиливающие фагоцитоз и др. Наблюдается изменение функционального состояния Т- и В-лимфоцитов. Формирование иммунного ответа ограничивает численность паразитов до сублатентного (или субпирогенного) уровня, что приводит к постепенному ослаблению пароксизмов лихорадки и их прекращению.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит кровь, ткань головного мозга, селезенка, печень.

Микроскопический метод. Кровь для исследования на малярию берут в любое время, вне зависимости от высоты лихорадки (можно - в период апирексии) до назначения этиотропной терапии. Кровь берут повторно с интервалом до 6–12 ч, чтобы получить не менее 5 препаратов толстой капли (при подозрении на тропическую малярию не менее 10–12 препаратов), одновременно изготавливается несколько тонких мазков. Исследование крови проводят повторно. Микроскопируют тонкий мазок и «толстую каплю». Препараты окрашивают по Романовскому-Гимзе или по Райту, Лейшману.

Серологический метод. Из серологических методов для диагностики малярии используют НРИФ, ИФА, РНГА. Антитела в крови больных обнаруживаются после 2–3 приступов. Их количество достигает максимального уровня на 4–6 неделе, затем при отсутствии реинфекции титр их снижается и остается на низком уровне в среднем до 2 лет. Серологические методы используют при эпидемиологическом обследовании, для обследования доноров с целью предупреждения трансфузионной малярии.

Для обнаружения паразита в крови используют ДНК-гибридизацию и ПЦР.

Другие методы диагностики не применяются.

Профилактика и лечение. Предупредительные мероприятия при малярии включают индивидуальную профилактику, массовое профилактическое лечение, осуществление эпидемиологического надзора за малярией и проведение комплекса мер по борьбе с переносчиками. При выезде в страны эндемичные по малярии необходимо выяснить, имеется ли опасность заражения в конкретном районе, на какой сезон приходится наибольший риск заражения и каков спектр резистентности возбудителя к антималярийным препаратам. Неиммунные женщины не должны посещать районы, эндемичные по малярии, в период беременности. Индивидуальная профилактика включает химиопрофилактику и защиту от нападения комаров. Необходимо спать в комнатах, где окна и двери затянуты сеткой, желателен пропитанный инсектицидом, с сумерек до рассвета одеваться так, чтобы не оставлять открытыми руки и ноги, открытые участки тела обрабатывать репеллентом. Для целей индивидуальной химиопрофилактики применяют препараты в зависимости от степени эндемичности очага и чувствительности возбудителей. Для лечения используют хлоридин, примахин, хинин и др. Специфические методы профилактики не разработаны.

Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii*

Возбудители токсоплазмоза относятся к классу Sporozoea.

Морфология. Токсоплазма имеет форму полумесяца, или апельсиновой дольки, длиной 4–7 мкм. Передний конец тела сужен, задний – расширен и закруглен. Паразит окружен пелликулой, состоящей из трех мембран. Под пелликулой вдоль всего тела располагается слой микротрубочек. На переднем конце тела находится коноид – конусовидное образование, напоминающее в разрезе сжатую пружину. От коноида отходят роптрии – трубчатые мешковидно расширяющиеся органоиды, содержащие секрет проникновения. Ядро овальной формы и смещено к задней трети тела.

Псевдоциста. Токсоплазмы лежат рыхлой массой в вакуоли клетки хозяина. Ядро клетки сдвинуто к периферии.

Истинные цисты имеют собственную плотную эластическую оболочку и размеры 20–100 мкм и более. Паразиты в цистах тесно прилегают друг к другу, в отличие от псевдоцист.

Ооцисты имеют размеры 10–12 мкм, в них содержатся две спороцисты, содержащие по 4 червеобразных спорозоида каждая. Спороцисты одеты двойной оболочкой с микропиле (участок, через который выходят спорозоиды).

В организме человека токсоплазмы присутствуют на стадии псевдоцисты, истинной цисты и внеклеточно располагающихся паразитов.

Культивирование. Токсоплазмы, являясь облигатными внутриклеточными паразитами, культивируются в культурах тканей (HeLa, ФЭК, КЭМ -1 и др.) и в куриных эмбрионах.

Патогенность для животных. В естественных условиях чаще всего болеют кошки, собаки, сельскохозяйственные животные. Из экспериментальных животных наиболее часто используют мышей, кошек, кроликов, золотистых хомяков, морских свинок.

Патогенез. Источником возбудителей в природе являются кошки и другие животные семейства кошачьих (окончательный хозяин), выделяющие ооцисты с фекалиями. Наибольшее значение имеют домашние и сельскохозяйственные животные (промежуточные хозяева).

Пути передачи возбудителя: алиментарный, трансплацентарный. Входными воротами при токсоплазмозе являются слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Обычно изменений в области входных ворот не наблюдается. Распространение возбудителя происходит по лимфатическим путям, формируется регионарный лимфаденит. В лимфоузлах происходит внутриклеточное размножение токсоплазм и накопление паразитов, затем токсоплазмы поступают в общий ток крови и разносятся по всему организму, фиксируясь в печени, селезенке, легких, костном мозге и других органах. Токсоплазмы имеют тропизм к нервной ткани, поражая головной мозг.

При острой инфекции в тканях обнаруживается много внеклеточных и внутриклеточных паразитов, вокруг которых отмечаются воспалительно – некротические изменения, а при хронической форме – только внутриклеточно расположенные токсоплазмы, воспалительные изменения в тканях отсутствуют. Проникшие в клетки паразиты образуют псевдоцисты, а при их разрушении токсоплазмы освобождаются и проникают в новые клетки. С развитием иммунитета прекращается интенсивное размножение паразитов и могут образовываться истинные цисты, которые долго сохраняются в тканях. При хронических формах вокруг цист откладываются соли известки и образуются кальцификаты. Неблагоприятные условия внешней среды, беременность могут привести к активации местных очагов, при этом цисты в тканях распадаются и возникает генерализация инфекции, сопровождающаяся новыми рецидивами, повторяющимися иногда в течение многих лет после начала заболевания. Во время рецидивов заболевания токсоплазмы могут находиться в крови и возможно появление новых локализаций повреждений органов и тканей.

Если острый токсоплазмоз или рецидив возникает у беременных женщин и сопровождается паразитемией, то происходит передача токсоплазм от матери плоду трансплацентарным путем. Характер и степень выраженности патоморфологических изменений в органах и тканях плода, а также исход врожденного токсоплазмоза зависит в первую очередь от возраста плода к моменту его заражения. Инфицирование в первый триместр может привести к выкидышам, мертворождениям, во второй - к тяжелым повреждениям органов, часто несовместимым с жизнью (анэнцефалия, анофтальмия и др.), в третий - к врожденным изменениям со стороны ЦНС и глаз.

Патологический процесс при токсоплазмозе характеризуется поражением стенок сосудов и нарушением их проницаемости, в результате вокруг сосудов образуются мелкие кровоизлияния и токсоплазмы проникают в ткани мозга и других органов. Появляются очаги некроза, гранулемы, клеточная инфильтрация, образуются рубцовые изменения, петрификаты. Такие изменения возникают в печени, поджелудочной железе, кишечнике. В головном мозге наблюдаются мельчайшие обезызвествлённые очаги в коре и белом веществе.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит пунктат лимфоузлов, спинномозговая жидкость, кровь, ткань миндалин, головной мозг, легкие, печень, селезенка, а в случаях беременности – околоплодная жидкость, плацента.

Микроскопический метод. Препараты готовятся из свежедоставленного материала, фиксируются метиловым спиртом и окрашиваются по Романовскому-Гимзе, Граму. Часто используют метиленовый синий. Паразитов можно найти в мазках-отпечатках, приготовленных из секционного материала (селезенка, головной мозг, печень, лимфоузлы и т. д.). Обнаружение в препаратах токсоплазм, расположенных внутри макрофагов или внеклеточно, имеет бесспорное диагностическое значение.

Для иммуноиндикации широко применяется прямая РИФ.

Биологический метод. Обычно при отрицательных результатах микроскопии готовится взвесь на стерильном физиологическом растворе и вводится мышам, как правило, внутрибрюшинно в дозе до 1 мл. Кровь у больных с подозрением на токсоплазмоз, берут в количестве 3–4 мл. После оседания эритроцитов плазму отсасывают и центрифугируют. Мышам вводят по 0,5 мл образовавшегося осадка. Спинномозговую жидкость обрабатывают так же как и кровь. К трупному материалу добавляют антибиотики. При наличии в инъецированном субстрате токсоплазм мыши заболевают и у них развивается асцит. Животные погибают на 4-й день. На окрашенных по Романовскому-Гимзе препаратах, приготовленных из экссудата, а также из тканей селезенки, печени, легких и других органов мышей, внутри и вне клеток обнаруживаются отдельные токсоплазмы и их скопления. Путем пассажей перитонеального экссудата на мышах можно поддерживать культуру токсоплазм с целью приготовления антигенов для серологических реакций.

Серологический метод. Исследование включает постановку РНГА, РСК, РП в геле, РА и реакции флоруляции с антигеном из перитонеального экссудата белых мышей, НРИФ, ИФА, реакцию с красителем (Сэбина-Фельдмана - РСФ). РСФ основана на том, что после воздействия специфических антител токсоплазмы утрачивают способность прижизненно воспринимать окраску (щелочной раствор метиленового синего).

Раньше других после заражения токсоплазмами выявляются антитела, определяемые в непрямой РИФ и РСК; на 11–15-й день – антитела, определяемые в РНГА. Антитела, определяемые в РСК, исчезают раньше антител, выявляемых в непрямой РИФ и РСФ. Последние могут оставаться положительными годами, иногда - в течение всей жизни обследуемого. Увеличение титра антител в 4 и более раза при исследовании парных сывороток свидетельствует об активном инфекционном процессе. Высокие титры IgM, выявляемые в ИФА и в НРИФ, появляются через 2 недели после первичного заражения, достигают пиковой концентрации спустя 1 месяц и сохраняются в течение 6 месяцев, постепенно снижаясь. Высокие титры IgG как правило свидетельствуют об обострении

хронической инфекции. В НРИФ, ИФА и реакции с красителем Сейбина-Фельдмана титры IgG обычно выявляются через 1 - 2 недели, достигают высоких титров (более или равно 1:1000 для НРИФ и реакции с красителем) через 6–8 недель и постепенно снижаются на протяжении нескольких месяцев или лет. Низкие титры обычно персистируют в течение всей жизни. В случае рождения ребенка от матери из группы риска необходимо его обследование на токсоплазмоз и диспансерное наблюдение. Если у такого новорожденного в пуповинной крови выявляются IgM, то это определенно свидетельствует о наличии врожденного токсоплазмоза. Обнаружение в пуповинной крови IgG чаще всего свидетельствует о их материнском происхождении. Такие антитела персистируют в крови ребенка в течение первых 6–9 мес. жизни и затем элиминируются. Рост титров этих антител при повторных обследованиях будет свидетельствовать о продукции их организмом новорожденного, т.е. о происшедшем внутриутробном заражении.

Аллергологический метод. Аллерген для внутрикожной пробы (токсоплазмин) получают из перитонеального экссудата белых мышей, зараженных токсоплазмами. Аллергическая проба становится позитивной с конца 4-й недели после заражения и остается положительной пожизненно. С помощью этой реакции нельзя судить о степени активности процесса. Введение токсоплазмина у инфицированных лиц может сопровождаться общими проявлениями (повышением температуры, увеличением периферических узлов, ближайших к месту инъекции, обострением хориоретинита и т.д.).

Профилактика и лечение. Профилактика приобретенного токсоплазмоза включает: раннее выявление и лечение больных людей (особенно женщин в период беременности); серологическое обследование женщин на токсоплазмоз в период беременности; санитарно-просветительская работа среди населения, проведение мероприятий по защите от заражения токсоплазмозом у некоторых профессиональных групп (работников мясокомбинатов, птицефабрик и др.), которые могут включать меры по дезинфекции и использование средств индивидуальной защиты; осуществление ветеринарно-санитарных мероприятий (надзор за сельскохозяйственными животными, кошками, собаками, кроликами, дератизация); соблюдение мер личной профилактики (тщательное мытье рук после контактов с животными, работы с землей, после кулинарной обработки мяса и т.д.; необходимо тщательно мыть овощи, употребляемые в сыром виде; употреблять мясо в пищу только хорошо проваренным или прожаренным; исключить дегустацию сырого фарша; использовать только кипяченую воду и молоко прошедшее пастеризацию; домашних кошек не следует кормить сырым мясом и допускать их охотиться; ежедневно очищать и дезинфицировать кипятком туалет кошки). Особенно строго эти меры должны соблюдать женщины во время беременности и прежде всего женщины с отрицательными реакциями на токсоплазмоз. Женщинам в период беременности не рекомендуется содержать в доме кошку или необходимо удостовериться у ветеринара об отсутствии у неё ооцист токсоплазм в фекалиях. Лечение проводится сульфаниламидами и пириметамином.

Возбудители бабезиоза (пироплазмоза)

Babesia divergens* и *Babesia microti

Возбудители бабезиоза относятся к классу Sporozoea, подклассу Coccidia, порядку Piroplasmida, семейству Babesiidae.

Морфология. Представители Piroplasmida (бабезии, пироплазмы, тейлерии) являются очень мелкими, высокопатогенными кровепаразитами млекопитающих. Все они паразитируют в эритроцитах и переносятся клещами. Апикальный комплекс у этих форм без коноида. Паразит имеет трехслойную оболочку, его ядро – двухслойную. Наиболее сложная часть цикла развития связана с клещом. Данные по жизненному циклу и ультраструктуре указывают на близкое родство с гемоспоридиями. Принято считать, что представители этого подотряда занимают “экологическую нишу” малярии у жвачных,

которые малярией не болеют. Бабезии могут передаваться у клещей трансвариально. Кроме эритроцитов, у животных бабезии могут паразитировать в клетках СМФ. Пироплазмоз (крупного рогатого скота, овец, коз, лошадей, домашних и диких свиней, северных оленей, собак, пушных зверей (лисиц, енотов) и тейлериоз (преимущественно крупного рогатого скота и других жвачных) – это тяжелые инфекции, часто приводящие к смертельному исходу (в некоторых случаях до 50–100%). В 1957 г. была доказана возможность этого заболевания у человека. В нашей стране среди животных регистрируется: северный бабезиоз крупного рогатого скота (возбудитель – *Babesia divergens*; резервуар – крупный рогатый скот; переносчики – клещи *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*; распространен в северо-западных и центральных районах страны); южный бабезиоз крупного рогатого скота (возбудитель – *B. colchica*; резервуар – зебу, буйволы, яки; переносчик – клещ *Boophilus*; встречается в Средней Азии) и бабезиоз овец (возбудитель – *B. ovis*; переносчик – клещ, *Rhipicephalus bursa*; резервуар – мелкий рогатый скот, архар, муфлон, лань, благородный олень).

Бабезии – одноклеточные кровепаразиты, размером 2–3 мкм. Имеют вид одиночного или (чаще) парного округлого, грушевидного, ланцетовидного, эллипсоидного или кольцевидного образования, занимающего в эритроците центральное или краевое положение. Расположенные парами паразиты в эритроците находятся под тупым или (у некоторых видов) острым к друг другу углом. В отличие от малярийного плазмодия – отсутствуют гаметоциты и пигмент.

Жизненный цикл бабезий включает две стадии развития паразитов. 1) Стадия развития в окончательном хозяине (клеще) состоит из: а) гамогонии (полового размножения) в кишечнике клеща с образованием кинет, б) стадии бесполого размножения кинет в кишечном эпителии, в) стадии образования “спорозоитов” из кинет (происходит путем шизогонии) в слюнных железах клеща; 2) Стадия развития в промежуточном хозяине (животном или человеке) представляет собой процесс шизогонии (бесполого размножения) в эритроцитах с образованием мерозоитов. Спорозоиты проникают в эритроциты промежуточного хозяина, где образующиеся внутриклеточные трофозоиты размножаются путем несинхронного почкования, с формированием после деления пар или тетрад (“мальтийский крест”) паразитарных клеток.

На этой стадии развития у трофозоитов исчезают пелликулярные мембраны, роптрии. Типичные митохондрии и аппарат Гольджи у паразитов отсутствуют, но имеются ограниченные двумя мембранами концентрические структуры и шероховатый эндоплазматический ретикулум. Трофозоиты расположены непосредственно в цитоплазме эритроцита, образования паразитоформной вакуоли у бабезий не происходит. Питание паразита происходит путем пиноцитоза. Кроме того, у трофозоитов обнаружены особые трубчатые образования, которые далеко выдаются из тела паразита и открываются на поверхности эритроцита. Функция этих образований не ясна.

Мерозоиты близки по строению к другим споровикам и имеют пелликулярную мембрану, роптрии, полярные кольца. Образующиеся мерозоиты при кровососании попадают в кишечник клеща, где образуют булавовидные (“radiating”) тельца, которые при слиянии формируют зиготу. В дальнейшем зигота дает начало кинетам, размножающимся в кишечнике клеща и мигрирующим через гемолимфу в слюнные железы, где образуются спорозоиты.

Патогенез. Бабезиоз – космополитная протозойная инфекция домашних, диких животных и человека, вызванная простейшими из рода *Babesia*, характеризуется приступами лихорадки, гемолитической анемией и почечной недостаточностью.

Возбудители *B. divergens* и *B. microti*.

Это зоонозная инфекция. Резервуаром возбудителя и источниками инфекции могут быть домашние животные (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, собаки), а также грызуны (*B. microti*), насекомоядные и др. млекопитающие. Передача инфекции осуществляется главным образом трансмиссивным путем. Переносчиками, которые могут

нападать на человека, являются иксодовые (*I. persulcatus*, *I. ricinus*, *I. dammini*) и аргасовые клещи. Заболевание имеет весенне-летнюю и осеннюю сезонность. У клещей возможна трансвариальная передача. Животные сохраняют возбудителя неопределенно долго, клещи - пожизненно. Кроме того, возможна передача инфекции при гемотрансфузиях и парентеральным путем. Инкубационный период от 3 дней до 12 мес. После присасывания клеща возбудитель проникает в кровеносные капилляры и в эритроциты. Размножение бабезий происходит в эритроцитах, лизис которых обусловлен не только действием паразитов, но и появлением антиэритроцитарных антител. При разрушении эритроцитов в кровь попадают продукты жизнедеятельности паразитов и гетерогенные белки, что вызывает пирогенную реакцию и другие общие токсические явления. Нарастающая анемия сопровождается тканевой гипоксией и нарушениями микроциркуляции. В почечных капиллярах оседает свободный гемоглобин и клеточные оболочки эритроцитов, что приводит к гематурии и острой почечной недостаточности. Заболевание, в большинстве случаев начинается постепенно. Характерными клиническими симптомами этого заболевания являются лихорадка, ознобы, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, общая слабость, миалгии, аритмии и гемолитическая анемия. В случае тяжелого течения заболевание проявляется повышением температуры тела до 40–41°C и признаками внутрисосудистого гемолиза: сильными спастическими болями в животе и пояснице, гемоглобинурией, желтухой и острой почечной недостаточностью. Смерть наступает в результате развития уремической комы. Более доброкачественно протекает инвазия *B. microti*, тяжелые формы вызывает *B. divergens* у спленэктомированных людей. Иммуный ответ и патогенез продолжают изучаться.

Микробиологическая диагностика.

Микроскопический метод. Диагностика основывается на обнаружении в окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках периферической крови внутриэритроцитарных паразитов. Количество пораженных эритроцитов при клинически выраженных формах заболевания может составлять от 1 до 15% и более (при латентном течении – около 0,2%). Внутриэритроцитарно расположенные бабезии легко перепутать с малярийными плазмодиями особенно с *Plasmodium falciparum*. Для правильной постановки диагноза важно учитывать эпидемиологический анамнез. У бабезий, как и в случае малярийных плазмодиев, ядро окрашивается в красный цвет, цитоплазма – в синий; диаметр клетки от 2 до 3 мкм. Однако в отличие от возбудителей малярии гамонты не образуются, пигмент отсутствует. Поскольку бабезии размножаются путем несинхронного почкования, они отличаются выраженным полиморфизмом; в одном эритроците могут находиться несколько паразитов на разных стадиях развития. Ценными диагностическими признаками *B. microti* являются уникальная форма паразита в виде корзинки, присутствие тетрады возбудителей в одном эритроците и наличие множественных зерен хроматина. Иногда бабезии можно увидеть за пределами эритроцитов.

Серологический метод. Используют постановку НРИФ и ИФА. Кроме того, можно использовать РСК с антигеном из 4 видов бабезий. Однако серологические реакции в диагностических титрах появляются лишь на 3–8 нед. после первых проявлений заболевания, что может несколько ограничивать значимость их использования. НРИФ считается положительной в титрах от 1:54–1:123 до 1:1024 и выше. Поскольку заболевание начинается постепенно, у большинства больных при обращении за медицинской помощью титры антител в НРИФ составляют 1:1024 и выше. Могут наблюдаться перекрестные реакции с другими видами бабезий и малярийными плазмодиями, однако титры реакций с гомологичными антигенами обычно бывают выше.

Биологическая проба с кровью больного обычно ставится на золотистых хомячках (*B. microti*) и телятах (*B. divergens*). За 10–12 дней до постановки пробы животным удаляют селезенку. Заболевание у всех зараженных животных, как правило, развивается в течение 2–4 недель.

Профилактика и лечение. Меры личной профилактики при этом заболевании не отличаются от тех мер, которые обычно используют для профилактики весенне-летнего клещевого энцефалита и болезни Лайма. Необходимо проведение комплекса ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на предотвращение заражения основного резервуара возбудителей – крупного рогатого скота, и на уничтожение переносчиков. Дератизация проводится в населенных пунктах, если есть подозрение, что источником возбудителя послужили грызуны. В целях предупреждения трансфузионной передачи бабезиоза необходимо проводить серологический отбор доноров крови на наличие инфекции, вызываемой *B. microti*. В стационаре необходимо соблюдать режим, исключающий попадание крови больного на кожные покровы обслуживающего персонала. Эффективная этиотропная терапия не разработана, для лечения используют хлорохин, делагил, хинин. Специфические методы профилактики не разработаны.

РАЗДЕЛ 6. КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

В современных условиях наблюдается значительный рост удельного веса заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами (УПМ). УПМ – это большая и разнородная группа микроорганизмов, вызывающая у человека болезни при определенных условиях. В современной патологии человека этиологическую роль играют около 100 УПМ. Основное значение имеют представители следующих родов: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Bacillus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocysta*. По многим признакам близки к УПМ некоторые вирусы (некоторые герпесвирусы, паповавирусы, некоторые аденовирусы, вирусы Коксаки и ЕСНО).

Эти микроорганизмы часто являются нормальными обитателями кожи, слизистых верхних дыхательных путей, гениталий, кишечника человека. На фоне нарастающих экологических проблем, в условиях действия антибиотиков и других факторов, влияющих на иммунный статус макроорганизма, происходят значительные изменения в эволюционно сложившихся микробиоценозах человеческого организма. Это приводит к проявлению у микроорганизмов комменсалов факторов потенциальной патогенности. Широкое, далеко не всегда рациональное использование в клинике антибактериальных препаратов вызывает появление и селекцию резистентных и полирезистентных штаммов микроорганизмов. УПМ способны вызывать инфекцию при попадании любым путем в любые органы и ткани, что является одной из причин многообразия внутрибольничных инфекций. Все это в конечном итоге приводит к значительному увеличению количества инфекционных заболеваний в неинфекционных клиниках терапевтического и хирургического профиля. Особенности самих УПМ, сложности в диагностике и лечении воспалительных процессов, вызванных ими, обусловили необходимость возникновения новой науки – клинической микробиологии.

Согласно определению А.А. Воробьева, клиническая микробиология – это наука, изучающая взаимоотношения, складывающиеся между макро- и микроорганизмами в норме, при патологии в динамике патологического процесса с учетом проводимой терапии до констатации клиницистом состояния клинического или полного выздоровления.

Задачи клинической микробиологии близки к задачам медицинской микробиологии. Их специфика определяется тем, что клиническая микробиология изучает одну группу микроорганизмов – УПМ, одну группу заболеваний – госпитальные инфекции и одну антропогенную экосистему – больничные учреждения. В задачи клинической микробиологии входят:

1. Изучение роли УПМ в этиологии и патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний человека.
2. Разработка и использование методов микробиологической диагностики, специфической терапии и профилактики внутрибольничных инфекций.
3. Исследование микробиологических аспектов проблем внутрибольничных инфекций, дисбактериоза, лекарственной устойчивости микроорганизмов.
4. Микробиологическое обоснование и контроль за антимикробными мероприятиями в ЛПУ.

Внутрибольничные инфекции

Внутрибольничные, или госпитальные, или нозокомиальные (греч. *nosokomeo* – ухаживать за больным) инфекции – инфекции, которые возникают у больного через 48 ч и более после поступления в лечебное учреждение при условии отсутствия клинических проявлений этих инфекций в момент поступления и исключения вероятности инкубационного периода. Присоединяясь к основному заболеванию, они ухудшают

течение и прогноз болезни, создают угрозу жизни больного, увеличивают стоимость и продолжительность лечения. Внутрибольничная инфекция (ВБИ) является одной из форм ятрогенных, т.е. связанных с медицинскими вмешательствами, заболеваний.

Возбудителями ВБИ могут быть патогенные микроорганизмы, например, в случае госпитализации инфекционного больного в соматические отделения, неправильной изоляции больных в инфекционных отделениях, заноса возбудителей в больницы посетителями во время эпидемий. Однако в настоящее время ВБИ, в основном, встречаются в неинфекционных клиниках и вызываются УПМ.

Можно выделить несколько основных причин развития ВБИ:

- Формирование и селекция «госпитальных штаммов» микроорганизмов, обладающих высокой вирулентностью и множественной лекарственной устойчивостью.
- Нерациональное проведение антимикробной химиотерапии и отсутствие контроля за циркуляцией штаммов с лекарственной устойчивостью.
- Значительная частота носительства патогенной микрофлоры среди медицинского персонала.
- Создание крупных больничных комплексов со своей специфической экологией – скученностью в стационарах и поликлиниках, особенностями основного контингента (преимущественно пациенты со сниженной резистентностью), относительной замкнутостью помещений.
- Нарушения правил асептики и антисептики, отклонения от санитарно-гигиенических норм для стационаров и поликлиник.

Предрасположенность пациента или риск развития у него госпитальной инфекции связаны с наличием факторов риска, которые можно разделить на две категории – внутренние и внешние (табл. 32).

Таблица 32

Факторы, предрасполагающие к развитию внутрибольничных инфекций

| Внешние факторы | Микрофлора пациента | Инвазивные медицинские манипуляции, проводимые в стационаре | Медицинский персонал |
|---|--|---|--|
| Аппаратура и инструментарий
Пищевые продукты
Воздух
Лекарственные средства | Кожные покровы
ЖКТ
Мочеполовая система
Дыхательные пути | Длительная катетеризация вен и мочевого пузыря
Интубация
Хирургические нарушения целостности анатомических барьеров
Эндоскопия | Постоянное носительство патогенных микроорганизмов
Временное носительство патогенных микроорганизмов
Больные или инфицированные сотрудники |

Внутренние факторы обусловлены течением болезни пациента, состоянием его иммунной системы. Среди факторов внешнего воздействия наиболее значительными являются хирургические вмешательства и инвазивные методы диагностики и лечения. Широкое использование в медицинской практике различных приспособлений для проведения инвазивных процедур облегчает проникновение микроорганизмов из внешней среды в организм пациента и существенно увеличивает риск развития у него инфекционных осложнений. Например, различные катетеры служат своеобразным резервуаром для размножения микрофлоры.

Среди факторов, влияющих на риск развития госпитальных инфекций, в настоящее время большое значение приобретает широкое применение антибактериальных

препаратов в стационарах. Использование антимикробных препаратов ведет к селекции резистентных штаммов и колонизации ими организма человека.

Микробиоценозы биотопов людей, находящихся в стационарах, отличаются от биоценозов людей вне стационара колонизацией госпитальных штаммов УПМ. Особенно высока частота колонизации такими штаммами у пациентов со сниженной резистентностью. Для микробиоценозов биотопов стационарных больных характерно усиление конкурентных взаимоотношений между членами биоценоза и высокая частота внутри- и межпопуляционного генетического обмена, что ведет к появлению в биотопе нетипичных для него видов, госпитальных штаммов с повышенной вирулентностью и резистентностью к антибиотикам и резкому снижению численности аутохтонных видов.

Штаммы бактерий, выделенные от пациентов с госпитальными инфекциями, как правило, более вирулентны и обладают множественной лекарственной резистентностью. Такие штаммы получили название «госпитальных». Широкое использование антибиотиков с лечебной и профилактической целями лишь частично подавляет рост устойчивых бактерий и приводит к селекции устойчивых штаммов. Происходит формирование «порочного круга» – возникающие внутрибольничные инфекции требуют применения высокоактивных антибиотиков, способствующих в свою очередь появлению более устойчивых микроорганизмов. Не менее важным фактором следует считать развитие дисбактериозов, возникающих на фоне антибиотикотерапии и приводящих к колонизации органов и тканей УПМ.

Спектр возбудителей ВБИ очень широк. Госпитальные инфекции могут вызывать вирусы, бактерии, грибки и простейшие, представленные наиболее вирулентными «госпитальными» штаммами (табл. 33). Ежегодно их число увеличивается, преимущественно за счёт УПМ. Ведущую роль играют стафилококки (до 60% всех случаев внутрибольничных инфекций), грамотрицательные бактерии, респираторные вирусы и грибки рода *Candida*.

Таблица 33

Основные возбудители внутрибольничных инфекций

| Бактерии | Вирусы | Простейшие | Грибки |
|--|---|-------------------------------|-----------------------|
| Стафилококки
Стрептококки
Синегнойная палочка
Эшерихии
Сальмонеллы
Шигеллы
Иерсинии
Другие энтеробактерии
Листерии
Кампилобактерии
Легионеллы
Клостридии
Неспорообразующие анаэробные бактерии
Микоплазмы
Хламидии
Микобактерии
Бордетеллы | Вирусы гепатита А, В, С и D
ВИЧ
Вирусы гриппа и другие ОРВИ
Вирус кори
Вирус краснухи
Вирус эпидемического паротита
Ротавирус
Энтеровирусы
Вирус герпеса
Цитомегаловирус | Пневмоцисты
Криптоспоридии | Кандида
Аспиргиллы |

Из всех случаев кандидозов примерно половина приходится на отделения интенсивной терапии хирургических больных. Возбудителями ВБИ наряду с *C. albicans* все чаще становятся другие виды *Candida*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Malassezia species*.

Источниками ВБИ, имеющими наиболее важное эпидемиологическое значение, являются:

1. больные острой, стертой или хронической формой инфекционных заболеваний, включая раневую инфекцию, а также носители различных видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
2. медицинский персонал (врачи, медицинские сестры, санитарки); носители, а также страдающие манифестными или стертыми формами инфекций;
3. матери (в основном, в акушерских стационарах и отделениях для детей раннего возраста) носители или больные.

Наибольшую опасность в качестве источников инфекции представляет медицинский персонал из числа носителей и больных стертыми формами, а также длительно находящиеся в стационаре больные, которые часто являются носителями «госпитальных» штаммов. Иногда источником инфекции служат объекты окружающей больничной среды, обильно обсемененные свободноживущими видами УПМ (псевдомонадами, ацинетобактериями и др.). Таким образом, внутрибольничные инфекции в большинстве случаев являются антропонозами, иногда сапронозами.

ВБИ регистрируют повсеместно, в виде вспышек или спорадических случаев. Практически любой пациент стационара предрасположен к развитию инфекционных процессов. Госпитальные инфекции характеризуют высокая контагиозность, широкий спектр возбудителей и разнообразные пути их передачи; возможность вспышек в любое время года, наличие пациентов с повышенным риском заболевания и возможность рецидивов. Вследствие активной циркуляции «госпитальных» штаммов УПМ между больными и персоналом происходит значительное обсеменение объектов окружающей среды, способствующее формированию нового контингента носителей. Происходит «естественный кругооборот» условно-патогенной микрофлоры по схеме «медицинский персонал (больные) → внешняя среда → медицинский персонал (больные)», поддерживающий постоянный эпидемический процесс в ЛПУ.

Возбудители ВБИ могут передаваться воздушно-капельным, воздушно-пылевым, алиментарным путями, трансфузионно, трансплацентарно, при прохождении плода по родовым путям и другими путями. Значимость отдельных путей и факторов передачи зависит от профиля стационара. Так как УПМ являются представителями нормальной микрофлоры организма человека, то очень часто госпитальные инфекции носят эндогенный характер. При снижении иммунореактивности организма УПМ нормофлоры приобретают способность преодолевать тканевые барьеры и проникать во внутреннюю среду организма, что ведет к колонизации ими различных органов и возникновению гнойно-септических процессов.

УПМ обладают почти тем же набором факторов патогенности, что и большинство патогенных микробов. Однако в отличие от патогенных микроорганизмов, у которых набор факторов специфичен и универсален для вида, у УПМ он значительно варьирует и малоспецифичен. Кроме того гетерогенность популяции у УПМ выражена гораздо сильнее, чем у патогенных микроорганизмов. Гетерогенность популяции УПМ проявляется почти по всем признакам, особенно она выражена в устойчивости к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам, физическим факторам, бактериофагам, бактериоцинам. Хорошо известна высокая гетерогенность антигенной структуры большинства УПМ, которая создает большие сложности в идентификации выделенных культур.

В связи с очень низкой вирулентностью УПМ, восприимчивость к ним крайне низка у лиц с нормальным иммунным статусом и повышена у пациентов со сниженной резистентностью.

Возбудители госпитальных инфекций не имеют строго выраженного органного тропизма, один и тот же вид может вызывать различные нозологические формы (бронхит, пневмония, менингит, пиелонефрит, остеомиелит, синусит и др.). В свою очередь одна и

та же нозологическая форма заболевания может быть вызвана любым УПМ. Частота развития тех или иных нозокомиальных инфекций различается в зависимости от места их локализации: инфекционные поражения мочевой системы, пневмонии и хирургические инфекции встречаются чаще. Особенностью ВБИ является то, что микроорганизмы вызывают инфекцию часто в ассоциации. Смешанные инфекции возникают в результате одновременного, а чаще последовательного заражения человека несколькими видами возбудителей.

Для ВБИ характерно хроническое течение. В основе хронизации процесса лежит иммунодефицит и смена состава возбудителей в течение болезни. Эти же факторы приводят к частой генерализации госпитальных инфекций и развитию септикопиемии.

Основой диагностики внутрибольничных инфекций является бактериологический метод. Выделяют чистую культуру возбудителя, ее идентифицируют и обязательно проводят определение чувствительности к антибиотикам. Однако выделение чистой культуры УПМ от больного еще не подтверждает его участия в развитии патологического процесса, поскольку большинство УПМ встречаются у здоровых лиц в составе нормальной микрофлоры. Поэтому при диагностике ВБИ обязательно количественное определение микроорганизма в материале.

Профилактика госпитальных инфекций проводится в трех направлениях: выявление источника инфекции; определение механизмов, путей и факторов передачи; состояние восприимчивого коллектива. Мероприятия первой группы предусматривают изоляцию и лечение больных, выявление и санацию носителей. С этой целью в хирургических стационарах соблюдается принцип разобщения «чистых» и «гнойных» больных. Мероприятия второй группы направлены на разрыв механизмов и путей передачи инфекции, предусматривают организацию и строгое соблюдение санитарно-гигиенического режима, правил асептики, антисептики, дезинфекции и стерилизации, мероприятия третьей группы направлены на повышение коллективной резистентности людей путем улучшения социально-бытовых условий, применения иммуномодуляторов, адаптогенов или других иммунобиологических препаратов. Большое значение для предупреждения распространения внутрибольничных инфекций имеет регулярный микробиологический контроль стационара и система эпидемиологического надзора.

В понятие микробиологический контроль стационара включается бактериологическое обследование объектов окружающей среды на наличие патогенных микроорганизмов, способных вызвать внутрибольничные инфекции. Плановый бактериологический контроль основывается на определении общего микробного обсеменения и определения санитарно-показательных микроорганизмов (стафилококки, бактерии группы кишечной палочки и др.).

Система эпидемиологического надзора за ВБИ включает:

- учет и регистрацию внутрибольничных инфекций;
- расшифровку этиологической структуры внутрибольничных инфекций;
- санитарно-бактериологические исследования объектов окружающей среды в лечебно-профилактических учреждениях;
- изучение циркуляции патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- определение широты распространения и спектра устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам;
- контроль за состоянием здоровья медицинского персонала (заболеваемостью, носительством эпидемиологически значимых микроорганизмов);
- слежение за соблюдением санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима в лечебно-профилактическом учреждении;
- эпидемиологический анализ заболеваемости внутрибольничными инфекциями (текущий и ретроспективный), позволяющий сделать заключение об источниках, путях и факторах передачи, а также условиях, способствующих инфицированию.

Комплексный анализ всех полученных данных служит основанием для планирования и проведения рациональных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Персонал лечебных отделений должен строго соблюдать меры предосторожности в отношении инфекций, передаваемых через кровь. Главное направление в такой профилактике – использование персоналом перчаток, защитных очков, халатов и масок, но не следует забывать и о мытье рук как одном из важных способов предотвращения распространения нозокомиальных инфекций.

Три главных направления профилактических усилий служб инфекционного контроля:

- контроль за обработкой рук персоналом;
- контроль за использованием предметов инвазивной техники;
- контроль за использованием антибиотиков в стационаре.

Последнее направление приобретает все большее значение, и ему отводится лидирующее место в структуре профилактических мер. Выбор антибиотиков должен строго соответствовать данным микробиологической лаборатории об уровне резистентности микроорганизмов к различным группам антибактериальных препаратов.

Среди специфических средств лечения и профилактики внутрибольничных инфекций разработаны вакцины, анатоксины, иммуноглобулины, бактериофаги. Многие препараты объединены в комбинированные, чтобы лечить сразу несколько микроорганизмов, вызвавших заболевание.

Бактериемии и септицемии

В норме кровь человека обладает бактерицидными свойствами и стерильна.

Бактериемия – термин, обозначающий присутствие бактерий в крови. Для обозначения присутствия вирусов в крови используют термин «вирусемия», грибков – «фунгемия». Бактериемия может сопровождаться клиническими проявлениями либо протекать бессимптомно и обычно развивается при проникновении микроорганизмов в кровь экзогенным путём (например, травма и др.) или эндогенным – из инфекционного очага. Часто бактериемии наблюдают «на полюсах жизни» – у новорождённых и стариков. Иногда можно зафиксировать временное присутствие бактерий в кровотоке, известное как транзиторная бактериемия – обычно бессимптомное состояние, возникающее при физических нагрузках и стрессовых ситуациях (чрезмерных занятиях спортом, длительной бессоннице, переохлаждении или перегревании организма). Установлены факты циркуляции в кровотоке практически здоровых пациентов *Staphylococcus epidermidis*, *Prevotella melaninogenica*, *Clostridium perfringens* и др.

Сепсис – это тяжелый генерализованный инфекционный процесс, возбудитель которого размножается в кровеносной и лимфатической системах. Сепсису свойственны постоянное и в больших количествах присутствие микроорганизмов в крови, утрата кровью бактерицидных свойств, выраженная интоксикация, склонность к образованию вторичных очагов инфекции. Микроорганизмы циркулируют в кровотоке вплоть до проведения эффективной терапии либо, при её отсутствии, до смерти пациента.

Сепсис развивается вследствие системной воспалительной реакции на воздействие бактериальных, вирусных, грибковых возбудителей или паразитов. Воспалительный ответ на патоген является неконтролируемым, приводящим к необратимому подавлению фибринолиза и стимуляции тромбообразования. Ограничение кровотока наступает вследствие образования кровяных микросгустков, повреждающих ткани и способствующих развитию органной недостаточности. Такое состояние классифицируется как тяжёлый сепсис в случае повреждения более чем одного органа или как септический шок при недостаточности сердечно-сосудистой системы. Летальность от сепсиса составляет 20–30% и возрастает до 50% у пациентов с септическим шоком.

В некоторых случаях входные ворота возбудителя неизвестны (криптогенный сепсис), однако чаще сепсис является результатом генерализации инфекционных

процессов. В зависимости от локализации первичного очага выделяют уросепсис, стоматогенный, отогенный, раневой, легочный, пупочный сепсис и др.

Септициемия – это одна из форм сепсиса, при которой единственным местом обитания и размножения возбудителей являются кровеносная и лимфатическая системы организма. Для **септикопиемии** характерно сочетание размножения возбудителя в кровеносной и лимфатической системах с образованием вторичных метастатических очагов инфекции.

Бактериемия и сепсис часто являются составными частями многих инфекционных процессов (пневмококковая пневмония, бартонеллёзы, риккетсиозы, брюшной тиф, сифилис, лептоспироз и др.).

Различают бактериемию первичную (не выявлен очаг инфекционного воспаления) и вторичную (определен очаг инфекционного воспаления). Для правильной микробиологической диагностики бактериемии важно помнить о ее клинических видах. Принято различать следующие виды бактериемии:

- временная (преходящая, транзиторная);
- скачкообразная (перебегающая, интермиттирующая);
- постоянная (длительная).

Временная бактериемия бывает после манипуляций в области инфицированных тканей (абсцессы, фурункулы и др.), при инструментальной контаминации поверхности слизистой оболочки (стоматология, цистоскопия, катетеризация, ректороманоскопия и др.), а также при оперативных вмешательствах на инфицированных тканях (трансуретральная резекция простаты, вагинальная гистерэктомия, резекция инфицированных костных тканей).

Скачкообразная бактериемия наиболее часто связана с интраабдоминальными абсцессами, абсцессами малого таза, печени, простаты, любыми периферическими абсцессами. Подобные абсцессы могут быть наиболее частой причиной лихорадки неясного генеза.

Длительная бактериемия – характерный признак инфекционных эндокардитов и других инфекций, сопровождающихся поражением стенок сосудов. Бактериемия подобного типа может также наблюдаться в первые несколько недель тифоидной лихорадки и при бруцеллезе.

Бактериемия может иметь место на ранних этапах многих системных и локальных инфекций: при менингитах, пневмонии, гнойных артритях, остеомиелитах, гонококковых и менингококковых инфекциях.

Микроорганизмы обычно поступают в кровь из первичного очага инфекции через лимфатическую систему. Источниками бактериемии могут быть: мочеполовой тракт, респираторный тракт, абсцессы, хирургические раны, желчный тракт. Прямое попадание бактерий или грибков в кровоток происходит при инфекциях, сопровождающихся поражением стенок сосудов (инфекционный эндокардит, инфицированная артериовенозная фистула, микотическая аневризма, гнойный флебит и т.д.).

Внутрисосудистые катетеры занимают особое место в качестве возможного источника инфекции. Инвазивные процедуры приводят к нарушению анатомических барьеров, что провоцирует возникновение инфекций. Микроорганизмы могут попадать в катетер через его внутренний просвет, либо вдоль наружной поверхности катетера. Возможно гематогенное обсеменение из отдаленных источников, вызывающих бактериемию или септициемию, или, реже, из контаминированных инфузионных растворов. Микроорганизмы могут также попадать на дистальный конец катетера во время его введения.

Развитие катетерассоциированных инфекций зависит от нескольких факторов:

- наличия нейтропении;

- типа используемого катетера (при применении коротких типов катетеров инфекция развивается реже, чем при использовании длинных, развитие инфекции чаще связывают с трехпросветными катетерами, чем с однопросветными и т.д.);
- длительности катетеризации;
- основного заболевания (особой группой риска являются больные острыми лейкозами).

Инфекции, связанные с центральным венозным катетером, остаются главным источником сепсиса. Инфекции могут проявляться как тромбофлебитом или целлюлитом вокруг катетера, так и бактериемией и септицемией. Позднее возможно развитие эндокардита.

Связь сепсиса с инфицированным катетером подтверждается микробиологическими исследованиями. Различают колонизацию катетера, катетерассоциированную бактериемию и катетерассоциированный сепсис.

Наиболее распространённые источники инфекции – ЖКТ, мочеполовая система и кожные покровы.

В настоящее время сепсис чаще вызывается грамположительными микроорганизмами. Основной возбудитель – коагулаза-позитивный золотистый стафилококк; коагулаза-негативные стафилококки (*S. epidermidis* и *S. saprophyticus*) реже вызывают подобные поражения. Выделяют первичные (возбудитель проникает с кожных покровов) и вторичные стафилококковые бактериемии (возбудитель попадает в кровь из очага существующей инфекции). Чаще всего источниками инфекции служат абсцессы кожных покровов, и даже их лёгкая пальпация может вызвать диссеминирование возбудителя. В условиях стационара практически все случаи бактериемии, вызванных коагулазонегативными стафилококками, обусловлены контаминацией через различные медицинские инструменты (внутривенные катетеры, канюли и др.).

Из грамотрицательных микроорганизмов бактериемии чаще всего вызывают представители семейств *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonadaceae*. Наиболее распространённые возбудители – *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*.

Основные анаэробные возбудители – *Bacteroides fragilis* и *Prevotella melaninogenica*. Однако они редко вызывают моноинфекции, чаще в ассоциации с другими бактериями. Как правило, бактериоидная септицемия, происходящая из ротоглотки, вызвана *P. melaninogenica*, а имеющая первичный очаг в абдоминальной области – *B. fragilis*. Септицемия, вызванная бактериоидами – частый результат попадания в кровоток микроорганизмов из абсцессов и других очагов инфекции.

Клостридии обнаруживают в 1–2,5% положительных гемокультур. Источники клостридиальной септицемии – толстая кишка, желчевыводящие пути, матка.

В последнее время все чаще этиологическим агентом септицемий становятся грибки рода *Candida*. К факторам риска развития кандидемий относятся: использование противобактериальных антибиотиков широкого спектра действия (особенно цефалоспоринов), сахарный диабет, применение стероидных гормонов, острая почечная недостаточность, рак, обширные ожоги второй и третьей степени, множественные травмы внутренних органов, тяжелые повреждения головы, внутрисосудистые катетеры, перитонеальный диализ, нейтропения, возраст пациента 40 лет и старше.

Этиологию сепсиса можно предположить, если известен первичный очаг инфекции (табл. 34).

Лабораторная диагностика бактериемии является важным и ответственным этапом при выборе антимикробной терапии. Основным методом диагностики – бактериологический. Основные показания для проведения бактериологического исследования крови – лихорадка (38 °С и выше), гипотермия (36 °С и ниже), лейкоцитоз (особенно со сдвигом влево) и гранулоцитопения. У новорожденных при подозрении на сепсис посев крови рекомендуется дополнять посевами мочи и ликвора. У маленьких детей, особенно до 2

лет, часто могут быть бактериемии, обусловленные пневмококком или гемофильной палочкой, со значительной лихорадкой (более 39,4°C) и лейкоцитозом (общее количество лейкоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$). У пожилых пациентов описаны случаи бактериемии с афебрилитетом. Невысокая лихорадка у пожилых людей может быть признаком эндокардита, особенно при сочетании с миалгиями, недомоганием или параличом.

Кровь для посева следует брать до начала антибактериальной терапии или через определенный промежуток времени, необходимый для выведения антибиотика из организма. Исследование проводят на высоте лихорадки, или, если температурная кривая имеет повторяющийся характер, за 1 ч до подъема температуры.

Таблица 34

Предположительная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага

| Локализация первичного очага | Наиболее вероятные возбудители |
|------------------------------|--|
| Легкие | <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Enterobacteriaceae
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (при искусственной вентиляции легких) |
| Брюшная полость | Enterobacteriaceae
<i>Bacteroides</i> spp.
Enterococcus spp.
<i>Streptococcus</i> spp. |
| Почки | <i>E. coli</i> и другие грамотрицательные микроорганизмы
Enterococcus spp. |
| Ротоглотка | <i>Streptococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
Анаэробы |
| После спленэктомии | <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> |
| Внутривенный катетер | <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> |

Кровь забирают в асептических условиях, обрабатывая кожу над пунктируемой веной спиртом и йодом повторно. Количество забираемой крови должно быть не менее 10 мл у взрослых (2–3 мл у маленьких детей). Кровь немедленно вносят в сосуд с питательной средой (не меняя иглы) в соотношении 1:10 и перемешивают. Отобранные образцы необходимо быстро доставить в лабораторию.

Обработка кожи и венепункция является важным этапом получения гемокультуры. Основная трудность в интерпретации гемокультур – возможная контаминация микрофлорой кожи. Эта проблема решается тщательной обработкой кожи антисептиками. Так как инфекционные эндокардиты, особенно при протезировании клапанов сердца, могут быть вызваны индигенной (с кожи) флорой (*S. epidermidis*, *Corynebacterium* spp), контаминация при заборе крови должна быть снижена до минимума.

Кровь забирается не из катетера, исключая случаи, когда невозможно получить кровь непосредственно из вены или нужно подтвердить катетерассоциированную инфекцию. В последнем случае кровь забирается одновременно и из вены, и из катетера. Доказательством катетерассоциированной инфекции является то, что рост микроорганизмов регистрируется раньше в тех флаконах, куда инокулируется кровь из катетера, так как концентрация микроорганизмов при посеве крови из инфицированного катетера в 4–30 раз выше, чем в образце крови, засеянной непосредственно из вены.

Как правило, успешное выявление бактерий возможно только при изучении трёх гемокультур, взятых в течение 24 ч. При исследовании только одной гемокультуры бактерии обнаруживают реже.

Выделение патогенных видов свидетельствует об их этиологической роли в заболевании. При выделении УПМ следует учитывать:

- количественное содержание;
- наличие монокультуры или ассоциации (ассоциации чаще выделяются при загрязнении посева, однако у больных со сниженной резистентностью возможна смешанная инфекция);
- повторность выделения одной и той же культуры;
- идентичность культур, выделенных из крови и локальных очагов инфекции;
- результаты других анализов и соответствие клинической картине.

Факт высева микроорганизма из крови приобретает диагностическое значение только после соотнесения его с клинической картиной, так как сепсис является понятием клиническим, а не лабораторным.

Лабораторная диагностика катетерассоциированной инфекции проводится различными методами: бактериоскопия, бактериологическое исследование мазков с кожи в месте установленного катетера, полуколичественный и количественный бактериологические методы исследования удаленного катетера, метод одновременного посева крови из катетера и из вены. Применяют также исследование биопленки внутренней поверхности катетера без его удаления с помощью специальных щеток.

Для уточнения колонизации катетера микроорганизмами наиболее часто используется полуколичественный метод: сегмент удаленного катетера прокатывается по поверхности плотной питательной среды (5% кровяной агар), подсчитывается количество выросших колоний микроорганизмов после инкубации при 37°C.

Более чувствительным методом считается метод количественного посева удаленного катетера. Отмывается 5–6 см удаленного катетера (дистальный конец) в 1 мл стерильного физиологического раствора в течение 1 мин. На поверхность 5% кровяного агара наносится 0,1 мл раствора и равномерно распределяется по его поверхности. Посев инкубируется 5 сут при 37°C, подсчитывается количество выросших колоний микроорганизмов и умножается на 10. Величина обсемененности 10^3 КОЕ/мл и более считается связанной с катетерассоциированным сепсисом.

Инфекции дыхательных путей

ВБИ дыхательных путей подразделяют на инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), нижних дыхательных путей (НДП) и пневмонии. К инфекциям ВДП относят назофарингиты, фарингиты, синуситы. Возбудителями этих инфекций чаще всего являются вирусы (риновирусы, коронавирусы и др.). Острый бактериальный синусит развивается у 0,5–5% больных, его чаще вызывают *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*.

Наиболее частыми заболеваниями НДП являются бронхит и трахеит. Возбудителями могут быть вирусы гриппа А, В, парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус; *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*. Основными возбудителями являются *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, стрептококки.

Микрофлору ВДП изучают при заболеваниях носа и зева, а также у больных пневмонией, не отделяющих мокроту, при обследовании на бактерионосительство.

Отделяемое из носа берут стерильным тампоном (отдельным для каждой ноздри), из носоглотки – стерильным заднеглоточным тампоном, из зева – увлажненным ватным тампоном. Хранить тампоны с материалом следует в холодильнике не более 2–3 ч. Посев тампоном производят на кровяной агар. Выросшую культуру идентифицируют и определяют чувствительность к антибиотикам. Из материала, оставшегося на тампоне делают мазки, окрашивают по Граму и Нейссеру.

Обнаружение микроорганизмов, не относящихся к нормальной микрофлоре ВДП, или необычно большое количество микроорганизмов какого-либо вида указывает на их этиологическую значимость в заболевании.

Нозокомиальные пневмонии

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу, при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.

Нозокомиальные (НП) пневмонии занимают второе место среди всех ВБИ и являются самыми частыми инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), развивается, так называемая, вентиляторассоциированная пневмония (ВАП).

По клинко-рентгенологическим данным выделяют очаговую, очагово-сливную, долеую (крупозную), сегментарную, интерстициальную пневмонии. В зависимости от тяжести процесса выделяют нетяжёлые и тяжёлые пневмонии. Тяжесть определяют лёгочно-сердечная недостаточность, токсикоз и наличие осложнений. Основными осложнениями НП являются плеврит, лёгочная деструкция (абсцесс, пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок.

По срокам развития НП классифицируется на раннюю и позднюю. Ранняя НП возникает в течение первых 5 сут. с момента госпитализации, для нее характерны определенные возбудители (табл. 30), чаще чувствительные к традиционно используемым антимикробным препаратам. Поздняя НП развивается не ранее 6-х сут. госпитализации и характеризуется более высоким риском наличия полирезистентных возбудителей и менее благоприятным прогнозом.

Факторы риска развития НП подразделяют на факторы, связанные с состоянием пациента, и факторы, связанные с медицинскими манипуляциями (табл. 35).

Таблица 35

Факторы риска развития НП

| Факторы риска, связанные с состоянием пациента | Факторы риска, связанные с медицинскими манипуляциями |
|--|--|
| возраст;
курение;
заболевания органов дыхания;
другие заболевания (сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм и пр.);
недостаточное питание;
кома;
метаболический ацидоз;
любой очаг инфекции в организме, являющийся потенциальным источником гематогенного распространения;
плохая гигиена полости рта. | длительная госпитализация;
интубация трахеи;
медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, H ₂ -блокаторы, глюкокортикоиды, цитостатики и другая иммуносупрессивная терапия);
длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости);
наличие желудочного зонда и питание через него;
использование венозных катетеров;
энтеральное питание в положении на спине. |

Пациенты, находящиеся на ИВЛ имеют высокий риск развития НП, частота которой непосредственно связана с длительностью механической вентиляции. Нахождение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях пациента затрудняет или полностью исключает отделение бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и

кашля, нарушает целостность эпителиальной выстилки трахеи. Эндотрахеальная трубка представляет собой своеобразную ловушку для секрета, локализуемого выше раздуваемой манжеты. Это может привести к колонизации ротоглотки госпитальными штаммами бактерий, и контаминированный секрет, просачиваясь между раздутой манжетой и стенкой трахеи, проникает в нижние отделы дыхательных путей.

На поверхности интубационной трубки часто образуются биоплёнки, которые усиливают аккумуляцию бактерий и снижают эффективность антибактериальной терапии. В биоплёнках более низкое напряжение кислорода и меньшее содержание железа, что предполагает анаэробный рост бактерий и меньшую скорость деления клеток. Вследствие этого, например, активность β -лактамов снижается, поскольку эти антибиотики наиболее активны в отношении делящихся клеток, а активность аминогликозидов уменьшается, поскольку эти антибиотики активны в отношении аэробных бактерий.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, самостоятельным фактором риска развития НП является фибробронхоскопия. Это может быть связано с тем, что продвигаемый через ротоглотку бронхоскоп вызывает колонизацию нижних отделов дыхательных путей потенциально патогенными бактериями, способствует также смещению бактерий, локализующихся на биоплёнках, выстилающих слизистую бронхов. Большие объёмы жидкости, вводимые через бронхоскоп, затрудняют клиренс бактерий из нижних отделов дыхательных путей.

Опасность внутрибольничных пневмоний у интубированных пациентов возрастает при трахеотомии, так как происходит выключение механизмов естественной защиты респираторных путей при интубации и контаминация оборудования.

Риск развития НП может увеличивать применение отдельных классов лекарственных средств. Например, седативные препараты увеличивают риск аспирации, снижают кашлевой рефлекс, что приводит к «застою» бронхиального секрета. Применение антацидов и H_2 -блокаторов, назначаемых с целью профилактики появления стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, приводит к повышению рН содержимого желудка, способствуя тем самым бактериальной колонизации его слизистой оболочки.

НП может вызываться различными возбудителями и иметь полимикробный характер (табл. 36). НП и ВАП наиболее часто вызываются аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*

Среди грамположительных бактерий чаще других НП вызывает *S.aureus*, в том числе и метициллинрезистентные (MRSA). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *X.maltophilia* и *V.serasia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ. НП, вызываемая анаэробами, может являться следствием аспирации рвотных масс у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с ВАП.

Показатели смертности при пневмониях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами значительно выше, чем при заболеваниях, вызванных грамположительными бактериями. Особенно высока смертность при пневмониях, вызванных *P.aeruginosa*.

В ряде случаев возбудителями внутрибольничных пневмоний являются легионеллы.

H.influenzae сравнительно часто выделяют у стационарных больных с хроническими заболеваниями легких; пневмония энтерококковой этиологии обычно представляет собой суперинфекцию у больных, получающих цефалоспорины.

Внутрибольничные пневмонии могут развиваться как метастатические осложнения бактериемии или в виде первичной инфекции, обусловленной поступлением патогенных микробов в легкие через дыхательные пути (рис. 16). Большинство случаев – аспирация потенциально патогенных микробов, колонизирующих ВДП. Колонизация ротоглотки некоторыми грамположительными микроорганизмами (пневмококком, анаэробами, реже гемофильной палочкой) является универсальным процессом, наблюдаемым у здоровых

людей. Напротив, колонизация ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами и, прежде всего, *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в норме встречается крайне редко. Вероятность колонизации *P.aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения продолжительности пребывания в стационаре и увеличении степени тяжести заболевания. При этом вероятность развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грамотрицательными микроорганизмами значительно возрастает.

Таблица 36

Этиология нозокомиальных пневмоний по А.Г. Чучалину)

| Основные возбудители НП | Частота встречаемости / вид НП | Частота встречаемости при ВАП | Полирезистентные штаммы |
|---|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Грамотрицательные возбудители | | | |
| <i>P.aeruginosa</i> | Часто / поздняя | Часто | Часто |
| Enterobacteriaceae: | | | |
| <i>E.coli</i> | Часто / ранняя, поздняя | Часто | Редко |
| <i>K.pneumoniae</i> (БЛРС-)* | Часто / ранняя, поздняя | Часто | Редко |
| <i>K.pneumoniae</i> (БЛРС+)* | Часто / поздняя | Варьирует | Часто |
| <i>Enterobacter</i> spp. | Часто / ранняя, поздняя | Часто | Редко |
| <i>S.marcescens</i> | Часто / ранняя, поздняя | Часто | Редко |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | Варьирует / поздняя | Варьирует | Часто |
| <i>X.maltophilia</i> | Редко / поздняя | Редко | Часто |
| <i>B.ceracia</i> | Редко / поздняя | Редко | Часто |
| <i>H.influenzae</i> | Варьирует / ранняя | Варьирует | Нет |
| <i>L.pneumophila</i> | Варьирует / поздняя | Варьирует | Нет |
| Грамположительные микроорганизмы | | | |
| Метициллино-чувствительные <i>S.aureus</i> (MSSA) | Часто / ранняя, поздняя | Часто | Нет |
| Метициллино-резистентные <i>S.aureus</i> (MRSA) | Часто / поздняя | Часто | Часто |
| <i>S.pneumoniae</i> | Варьирует / ранняя | Варьирует | Варьирует |
| Анаэробы | Редко / ранняя | Редко | Нет |
| Грибки | | | |
| <i>Candida</i> spp. | Редко / поздняя | Редко | Редко |
| <i>A.fumigatus</i> | Редко / поздняя | Редко | Нет |
| Вирусы | | | |
| Цитомегаловирус | Неизвестно | Неизвестно | Нет |
| Вирус простого герпеса | Неизвестно | Неизвестно | Нет |
| Вирус гриппа | Неизвестно | Неизвестно | Нет |
| Респираторно-синцитиальный вирус | Неизвестно | Неизвестно | Нет |

* БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

В детских отделениях чаще всего регистрируются вирусные пневмонии, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом или вирусом гриппа А.

Аспирация микроорганизмов из ротоглотки, а также секрета, содержащего микроорганизмы, из области манжеты эндотрахеальной трубки являются первичными путями проникновения бактерий в нижние отделы дыхательных путей. К редким патогенетическим механизмам развития НП относятся ингаляция микробного аэрозоля, непосредственное попадание возбудителей в нижние отделы дыхательных путей, гематогенное распространение микроорганизмов из инфицированных венозных катетеров. Образование бактериальной биоплёнки в эндотрахеальной трубке с последующим

формированием эмболов в дистальных отделах дыхательных путей может являться важным фактором в патогенезе.

Рефлюкс и аспирация нестерильного содержимого желудка являются возможным механизмом проникновения возбудителей в нижние отделы дыхательных путей, однако роль этого механизма в развитии НП существенно ниже, чем аспирация секрета ротоглотки.

Этиологический диагноз пневмоний сложен, обнаружение бактериального агента в материале из верхних дыхательных путей не обязательно свидетельствует о том, что он является возбудителем пневмонии. Выделение вируса или атипичных патогенов из дыхательных путей свидетельствует о наличии соответствующей инфекции (или носительстве), однако не обязательно говорит о её роли в развитии пневмонии.



Рис. 16. Схема патогенеза нозокомиальной пневмонии по М.Н. Kollef.

Материалом для микробиологической диагностики служат мокрота, содержимое бронхов, полученное при бронхоскопии, плевральная жидкость, аспираты и пунктаты из трахеи, легочная ткань, полученная при пункции и биопсии легкого. Наибольшей информативностью обладают пунктаты из легких и трахеи, но этот метод взятия

материала сопряжен с высоким риском и используется только при тяжелых состояниях или отсутствии мокроты.

Основным материалом для микробиологического исследования при заболеваниях дыхательных путей является мокрота, которая забирается до начала терапии, после туалета полости рта, в стерильную посуду. Так как мокрота должна происходить из нижних отделов, для облегчения ее отхождения можно сделать предварительную ингаляцию горячего физиологического раствора. Мокрота содержит микроорганизмы, вызвавшие инфекционный процесс, и виды, обитающие в ротовой полости. При хронических процессах отхождение мокроты затруднено, и следует прибегать к бронхоальвеолярному лаважу (что препятствует контаминации образца микрофлорой ВДП и полости рта). Хранят мокроту не более 2–3 ч в холодильнике.

Для микробиологической диагностики используют микроскопический, бактериологический и серологические методы.

Микроскопический метод применяют для экспресс-диагностики, для выбора основного направления бактериологического исследования. Из мокроты выбирают гнойные комочки, промывают в физиологическом растворе, делают мазки, окрашивают их по Граму и Цилю-Нильсену и микроскопируют. Метод позволяет определить характер и количество микробной флоры и выявить трудно культивируемые микроорганизмы. Чувствительность и специфичность метода повышается при использовании РИФ.

Достоверными методами исследования являются выделение возбудителя, обнаружение его антигенов (методами латексагглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА) или ДНК при помощи ПЦР. Эти методы являются высокочувствительными и могут давать ложноположительные результаты.

Основным методом диагностики является бактериологический. Посев мокроты проводят на кровяной агар, ЖСА, Эндо, Сабуро. Обнаружение микроорганизмов, не относящихся к нормальной микрофлоре ВДП, или необычно большое количество микробов какого-либо вида указывает на их этиологическую роль в заболевании.

Чтобы различить контаминацию мокроты микрофлорой дыхательных путей и полости рта, используют количественные методы исследования. Клинически значимым считают высеивание возбудителей в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/мл. Следует учитывать, что при проведении антибактериальной терапии количественное обсеменение мокроты возбудителем может уменьшаться. Для интерпретации результата имеет значение вид выделенных микроорганизмов, результаты первичной микроскопии мазка, повторность обнаружения и нарастание количества определенного вида микроорганизмов в процессе заболевания.

Основная цель бактериологического исследования мокроты состоит в выявлении устойчивых штаммов вероятных возбудителей НП. Но специфичность этого метода в плане выявления возможной этиологии заболевания оказывается низкой, что объясняется контаминацией образцов мокроты микрофлорой, привычно колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является эндотрахеальная аспирация (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП. При количественной оценке, диагностически значимыми являются титры микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Наиболее популярным из инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с клинически предполагаемой НП является «защищённая» браш-биопсия слизистой бронхов. Данный метод заключается в использовании «защищённого» катетера-щетки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щётка проворачивается в нем несколько раз, после чего катетер извлекается из внутреннего

канала фибробронхоскопа. После очистки канюля помещается во флакон с транспортной средой и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсеменённости, является титр микробных тел $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Чувствительность и специфичность «защищённой» браш-биопсии достаточно высокие, но воспроизводимость у одного и того же больного невысока. Кроме того, в случаях предшествующей антибактериальной терапии резко снижается число микробных тел.

В отличие от «защищённой» браш-биопсии при исследовании образца, полученного при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), можно судить о микробной обсеменённости огромного числа альвеол (10^6). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $> 10^4$ КОЕ сравнимы с результатами, полученными при проведении «защищённой» браш-биопсии.

Исследование гемокультуры является обязательным при обследовании пациента с подозрением на НП. По возможности до начала антибактериальной терапии следует произвести посевы венозной крови (производится забор 2 образцов крови из 2 разных вен). Микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробную флору удастся обнаружить и при исследовании образцов из нижних отделов дыхательных путей. Посевы крови дают положительный результат чаще у пациентов с пневмонией, осложнённой плевритом.

Диагностический торакоцентез показан при наличии плеврального выпота для исключения эмпиемы плевры. Из плевральной жидкости готовят мазки, окрашивают их по Граму и Цилю-Нильсену и микроскопируют.

Серологические исследования обладают ограниченной диагностической ценностью, они имеют эпидемиологическое значение, могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например, легионеллезной инфекции. Нарастание титров антител к пневмотропным микроорганизмам не имеет диагностического значения, так как может иметь место при любой этиологии заболевания как проявление поликлональной активации В-лимфоцитов. Для подтверждения диагноза пневмонии атипичной этиологии имеет значение выявление IgM, однако оно может наблюдаться поздно, на 2–3-й неделе болезни.

Для оптимального выбора схемы эмпирической терапии необходимо учитывать следующие факторы:

1. время развития пневмонии;
2. наличие предшествующей антибиотикотерапии;
3. тяжесть состояния больного, наличия ИВЛ;
4. этиологическая структура ВБИ и уровень антибиотикорезистентности в конкретном отделении;
5. наличие контролируемых исследований, доказавших эффективность конкретной схемы терапии.

Современные подходы к антибактериальной терапии НП:

1. Начальный режим противомикробного лечения НП выбирают в соответствии с предположением о наиболее вероятном возбудителе пневмонии в конкретном случае.
2. У больных с наличием факторов, увеличивающих риск инфицирования резистентной микрофлорой и риск летального исхода, при ВП целесообразно сразу использовать наиболее интенсивные режимы эмпирической антибактериальной терапии.
3. Необходим тщательный контроль эффективности антибактериальной терапии и оперативная замена неэффективных препаратов через 48–72 ч.
4. После получения результатов бактериологического исследования эмпирическая антибактериальная терапия должна корректироваться.

В любом случае, основным критерием для изменения антибактериальной терапии является клиническая эффективность. Разрешение НП определяется клиническими и

микробиологическими критериями. С клинической точки зрения может отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность и летальный исход.

Освобождение от микроорганизмов оценивается по данным исследования клинических образцов из дыхательных путей. Используются следующие критерии оценки: эрадикация, коинфекция, суперинфекция (появление нового возбудителя), рецидив (элиминация с последующим появлением первоначального возбудителя) или персистенция.

Зная основные факторы риска развития НП, можно используя относительно простые подходы существенно уменьшить риск НП. Например, значительно снизить риск послеоперационной пневмонии позволят:

- адекватное обезболивание;
- регулярная физиотерапия (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика);
- стимулирование кашля у пациентов без ИВЛ;
- ранняя (по возможности) активизация пациентов;
- приём пищи в полусидячем положении.

Для профилактики НП проводят меры, направленные на прерывание путей передачи инфекции; предупреждение переноса возбудителей медицинским персоналом; ограничение использования сопутствующих лекарственных средств, способствующих повышению риска эндогенного инфицирования. Проводят селективную деконтаминацию ротоглотки и желудочно-кишечного тракта. При высоком риске развития НП используют профилактическое назначение антибактериальных препаратов. С целью слежения за распространением высокорезистентных госпитальных штаммов возбудителей проводят эпидемиологический контроль.

Инфекции мочевых путей

Моча здорового человека стерильна, бактерии проникают в неё через дистальные отделы мочевыводящих путей. Проникшие микроорганизмы быстро размножаются, так как моча содержит вещества, необходимые для их роста (углеводы, мочевины, минеральные соли). Росту бактерий также способствуют благоприятные значения pH мочи (5,3–6,5). К резидентной микрофлоре мочевых путей относят стафилококки, микрококки, дифтероиды, сарцины, энтеробактерии, нейссерии, микобактерии, микоплазмы, бактероиды, фузиформные бактерии и трепонемы.

Инфекции мочевыводящих путей относятся к числу наиболее распространенных внутрибольничных инфекционных заболеваний. Факторами риска инфицирования мочевых путей являются наличие анатомических аномалий строения мочевыводящих путей, другая урологическая патология, длительная катетеризация уретры, отсутствие антибактериального лечения.

У взрослых женщин мочевые инфекции встречаются чаще и имеют рецидивирующий характер. Существует генетическая предрасположенность к рецидивирующим мочевым инфекциям. На поверхности эпителиальных клеток влагалища женщин с определенным «несекретирующим» генотипом синтезируются специфические *Escherichia coli*-связывающие сиалогликопептиды. Риск развития мочевых инфекций значительно возрастает у пожилых женщин (старше 60 лет), у женщин, находящихся в специализированных учреждениях (домах престарелых, домах инвалидов) и при катетеризации мочевых путей.

Важную роль в развитии рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у пожилых женщин играют изменения микрофлоры влагалища, связанные с гормональными нарушениями в менопаузу. Эстрогены способствуют колонизации влагалища лактобактериями, которые продуцируют молочную кислоту и поддерживают во влагалище кислую среду, препятствующую росту уропатогенных микроорганизмов. Некоторые штаммы лактобактерий способны синтезировать перекись водорода, которая

также предотвращает инфицирование. Благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных гликокаликсом. Таким образом, создаются наиболее благоприятные условия для жизнедеятельности лактобацилл. При этом отмечаются низкий редокс-потенциал тканей, высокая концентрация короткоцепочечных жирных кислот, низкая концентрация кислорода, что создает условия для относительного анаэробнозиса и ограничивает рост сопутствующих лактобациллам многочисленных видов УПМ. При дефиците эстрогенов после наступления менопаузы лактобактерии исчезают из микрофлоры, рН повышается, а влагалище заселяется энтеробактериями, в частности *E. coli*, что повышает риск развития мочевых инфекций. Заместительная терапия эстрогенами восстанавливает атрофированную слизистую оболочку влагалища и уретры, снижает рН влагалища и может уменьшить частоту инфекций мочевых путей.

Почти на протяжении всей жизни мочевые инфекции у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. Однако в пожилом возрасте частота инфекций мочевых путей у мужчин начинает возрастать и к 50–60 годам сравнивается с частотой у женщин. Развитию инфекций у мужчин способствует обструкция мочевых путей, обусловленная доброкачественной гиперплазией простаты.

У пациентов с мочевыми катетерами инфекции мочевых путей возникают неизбежно, несмотря на асептические условия введения и дезинфекцию. Риск инфицирования возрастает с увеличением продолжительности нахождения катетера в мочеиспускательном канале.

Инфекции мочевых путей обычно классифицируют по локализации на инфекции верхних отделов (пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки, апостематозный пиелонефрит) и инфекции нижних отделов (цистит, уретрит). Кроме того, выделяют бессимптомную бактериурию, когда обнаруживают лейкоциты и бактерии в моче, однако клинические проявления мочевой инфекции отсутствуют.

Выделяют «внебольничные» (возникающие в амбулаторных условиях) и «внутрибольничные» («нозокомиальные», развивающиеся после 48 ч пребывания пациента в стационаре) инфекции мочевыводящих путей.

По характеру течения инфекции мочевыводящих путей разделяют на неосложненные и осложненные. Осложненные инфекции часто возникают в стационаре на фоне катетеризации мочевых путей, у пациентов, уже страдающих заболеваниями мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, поликистоз почек, доброкачественная гиперплазия простаты и т.д.), или другими заболеваниями, которые способствуют развитию и более тяжелому течению инфекционных осложнений (сахарный диабет, нейтропения, иммунодепрессивная терапия). Любые инфекции мочевыводящих путей у мужчин обычно считаются осложненными.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей более чем в 95% случаев вызваны одним микроорганизмом, преимущественно представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем является *E. coli*. Значительно реже выделяют *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* и другие грамотрицательные бактерии. Доля грамположительных возбудителей в этиологии инфекций мочевыводящих путей невелика. Чаще выделяют *Staphylococcus saprophyticus*.

При осложненных инфекциях доля грамотрицательных бактерий составляет около 60%. *E. coli* обнаруживают значительно реже, чем при неосложненных инфекциях, чаще выделяют *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грамположительные кокки, грибки (*Candida albicans*). Карбункул почки в 90% обусловлен *S. aureus*. Основными возбудителями апостематозного пиелонефрита, абсцесса почки с локализацией в медулярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* Уретрит относится к заболеваниям, передаваемым половым путем, и обычно обусловлен *Neisseria gonorrhoeae*. Основным возбудителем негонококкового уретрита является *Chlamidia trachomatis*.

Причинами его могут быть так же *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, вирус простого герпеса.

У части пациентов с инфекциями мочевого тракта в моче могут присутствовать два и более микроорганизмов, каждый из которых является возбудителем заболевания. Около 20% случаев пиелонефрита сопровождается выделением микробных ассоциаций, особенно у больных в стационаре и с постоянным катетером.

В течение болезни может наблюдаться смена возбудителя инфекции, появляются полирезистентные формы микроорганизмов, особенно при бесконтрольном применении антибиотиков. Собственная мочевого флора больного при поступлении в стационар быстро (в течение 2–3 сут.) замещается на внутрибольничные штаммы бактерий, поэтому пиелонефрит, развившийся в стационаре, характеризуется более неблагоприятным прогнозом и упорным течением.

Инфекции мочевыводящих путей являются основным фактором проникновения грамотрицательной флоры в кровотоки. Тяжелые осложнения (бактериемия, уросепсис, септический шок) развиваются у пациентов с анатомическими аномалиями строения мочевыводящих путей. Септический шок развивается при массивном проникновении бактерий в кровотоки, например, при травматизации стенок мочевыводящих путей при хирургических вмешательствах.

Наиболее распространенным вариантом внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей является острый неосложненный цистит. В подавляющем большинстве случаев он обусловлен *E. coli*, хорошо поддается коротким курсам антимикробной терапии и не требует микробиологической диагностики. Пиелонефрит, а также любые осложненные инфекции мочевыводящих путей (особенно внутрибольничные) могут иметь различную этиологию и характеризуются более серьезным прогнозом, поэтому в таких случаях целесообразна микробиологическая диагностика.

Бактериурия не всегда сопровождается клиническими симптомами, в таких случаях используют термин «бессимптомная бактериурия». Под бессимптомной бактериурией подразумевается выделение определенного количества бактерий из правильно собранного анализа мочи, полученного от лиц, не имеющих симптомов или признаков инфекции мочевыводящих путей. Бессимптомная бактериурия чаще встречается среди женщин в постменопаузе и беременных, среди пациентов с диабетом, пожилых людей, особенно живущих в домах для престарелых, среди пациентов с повреждениями спинного мозга, находящихся на гемодиализе, с мочевым катетером. Бессимптомная бактериурия – это микробиологический факт, основанный на исследовании мочи.

Причиной персистенции бактерий в моче при отсутствии клинических проявлений является нарушение взаимодействия между микроорганизмом и макроорганизмом. Со стороны макроорганизма бессимптомной бактериурии могут способствовать дефекты местных защитных механизмов, например недостаточная выработка антител. Так, у женщин, склонных к развитию инфекций мочевыводящих путей, снижена частота обнаружения антител в секрете влагалища. Развитию бессимптомной бактериурии могут способствовать особенности самих микроорганизмов. Штаммы *E. coli*, являющиеся основными ее возбудителями, обладают набором факторов вирулентности, которые способствуют длительному выживанию бактерий в моче (адгезины, гемолизин, аэробактин, K1-антиген и др.). Установлено, что бактерии, вызывающие бессимптомную бактериурию, отличаются от возбудителей инфекций верхних и нижних отделов мочевых путей и бактерий, заселяющих кишечник.

У женщин при бессимптомной бактериурии наиболее часто выделяется *E. coli*, у мужчин – *P. mirabilis*. Штаммы кишечной палочки, высеваемые при бессимптомной бактериурии у женщин, характеризуются меньшей вирулентностью, чем штаммы *E. coli*, выделенные от пациенток, страдающих клинически выраженными инфекциями мочевыводящих путей. Выделяют также другие представители семейства

Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*), коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, стрептококки группы В и *Gardnerella vaginalis*. При наличии у пациента постоянного катетера обычно отмечается полимикробная бактериурия. В этих случаях чаще высеваются *Pseudomonas aeruginosa* и уреазопродуцирующие микроорганизмы (*P. mirabilis*, *Providencia stuartii* и *Morganella morganii*).

Бессимптомная бактериурия может сопровождаться пиурией, что является признаком воспаления мочевого тракта. Пиурия может выявляться при воспалении мочевыводящих путей у пациентов с отрицательными результатами посева мочи и причиной могут быть как инфекционные заболевания (почечный туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем), так и неинфекционные (интерстициальный нефрит). Наличие пиурии недостаточно для установления диагноза бактериурии, не позволяет дифференцировать бессимптомную или клинически проявляющуюся мочевую инфекцию. Пиурия, сопровождающая бессимптомную бактериурию, не является показанием для проведения антибактериальной терапии.

Не всем лицам с бессимптомной бактериурией показано обследование и дальнейшее лечение. Скрининг на бактериурию проводят у беременных в раннем периоде беременности, а также у пациентов перед инвазивными урологическими процедурами и больных сахарным диабетом. При отсутствии отягчающих факторов, таких как иммуносупрессия или структурные изменения мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия не имеет существенного клинического значения и не требует лечения. Антимикробная терапия может привести к эрадикации менее вирулентных микроорганизмов и инвазии патогенных бактерий. Бессимптомная бактериурия может потребовать лечения у беременных женщин и больных сахарным диабетом.

Бактериурия у беременных отражает колонизацию периуретральной области, имевшуюся до беременности. Нелеченая бактериурия значительно повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, особенно на поздних сроках беременности.

Основным методом микробиологической диагностики инфекций мочевых путей является бактериологический. Для проведения дифференциальной диагностики между истинными возбудителями и бактериями, случайно попавшими в мочу, следует правильно проводить взятие мочи, учитывать количество и вид возбудителя. После туалета наружных половых органов в стерильный сосуд отбирают 3–5 мл средней порции утренней мочи, так как она содержит повышенное количество микроорганизмов, скопившихся за время сна. Исследование необходимо начинать не позднее 1 ч после забора. При невозможности начать работу немедленно мочу можно сохранять в холодильнике не более 24 ч. Взятие мочи желательно проводить до начала антибиотикотерапии, а если пациент получает антибактериальные препараты, их следует отменить за 2–3 дня до исследования.

Взятие мочи с помощью катетера связано с риском инфицирования мочевых путей, поэтому катетеризацию проводят только в случае необходимости – при невозможности самостоятельного мочеиспускания, а также для разграничения воспалительного процесса в почках или в мочевом пузыре. С этой целью мочевой пузырь опорожняют и вводят в него 50 мл раствора, содержащего антибиотики. Через 10 мин. берут пробы мочи для исследования. При локализации процесса в мочевом пузыре моча остается стерильной, при инфекции в почках отмечается бактериурия. Образцы мочи отдельно из правой и левой почек могут быть собраны с помощью мочеточникового катетера при цистоскопии.

Наиболее достоверные результаты дает метод надлобковой пункции мочевого пузыря, однако, при этом имеется опасность инфицирования больного.

При необходимости можно проводить посев мочи у постели больного: «метод предметного стекла» (стекло, покрытое слоем питательной среды, погружают в мочу, извлекают, дают моче стечь и инкубируют в термостате) и «метод калиброванных

флаконов» (используют флаконы, стенки которых покрыты питательной средой, в них вносят 3-5 мл мочи, ополаскивают стенки, сливают и инкубируют в термостате).

Исследование мочи включает следующие этапы:

1. приготовление мазков и окраска их по Граму;
2. скрининг проб при выраженной бактериурии;
3. окончательное бактериологическое исследование проб мочи, результаты скрининга которых оказались положительными, а также бактериологическое исследование всех проб мочи, полученных с помощью цистоскопии, надлобковой пункции мочевого пузыря или катетеризации;
4. определение чувствительности к антибиотикам для клинически значимых культур.

Микроскопическое исследование мочи позволяет выявить бактерии только в том случае, если их число превышает 10^5 КОЕ/мл. При микроскопии нецентрифугированной мочи выявление хотя бы одной бактерии в поле зрения при большом (тысячекратном) увеличении микроскопа эквивалентно наличию 10^5 бактерий в 1 мл мочи. При поражениях в моче часто обнаруживают лейкоциты и эритроциты, что может указывать на наличие патологического процесса, но не считается диагностическим показателем. Наличие в мазке клеток эпителия влагалища указывает на то, что моча была взята неправильно и загрязнена влагалищной флорой. Для микроскопии готовят мазки методом «раздавленной капли» (темнопольная микроскопия), а также фиксированные мазки, которые окрашивают по Граму.

Предложены скрининговые методы выявления бактериурии (в течение 1–2 ч) с помощью фотометрии, биолюминесценции, а также тест-полосок. Используют экспресс-тесты (нитритный тест, ТТХ-тест), основанные на определении продуктов метаболизма, образующихся при размножении микроорганизмов в моче. Чувствительность этих методов достаточно высока при бактериурии более 10^5 КОЕ/мл, но она снижается при меньшем количестве бактерий. При положительном результате, полученном ускоренными методами, необходимо дальнейшее бактериологическое исследование мочи.

Мочу засевают на 3–5% кровяной агар и на среду Эндо стандартной бактериологической петлей с последующим рассевом по секторам или делают последовательные разведения и высевают их на среды. Выросшие культуры идентифицируют и определяют чувствительность к антибиотикам.

Для количественного анализа наибольшее распространение получил «метод калиброванной петли». Образец мочи высевают на 5% кровяной агар платиновой калиброванной петлей диаметром 2 мм. Посев проводят последовательно в 4 сектора. Определение степени бактериурии по количеству выросших колоний производят по специальной таблице.

При латентном течении уроинфекции, а также после лечения антибактериальными препаратами рекомендуется производить посев по 0,1 мл цельной мочи на плотные питательные среды и в пробирку с 0,25% сахарным бульоном. Посевы инкубируют при 37°C 24 ч. При отсутствии роста на 5% кровяном агаре чашки выдерживают в термостате несколько суток, так как может наблюдаться замедленный рост стрептококков.

Ускоренные методы позволяют получить немедленный ответ. При использовании бактериологического метода лаборатория дает предварительный ответ через день после получения результатов определения степени бактериурии и окончательный – через 3–4 сут. после выделения микроорганизмов, их идентификации и определения чувствительности к антибиотикам. В окончательном ответе указывают степень бактериурии, вид выделенного микроорганизма, его чувствительность к антибиотикам.

Степень бактериурии, не превышающая 10^3 КОЕ/мл мочи, свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса и обычно является результатом контаминации мочи. Степень бактериурии, равная 10^4 КОЕ/мл, расценивается как сомнительный результат – исследование следует повторить. Степень бактериурии, равная 10^5 КОЕ/мл и выше, является клинически значимой и указывает на наличие воспалительного процесса.

Определение степени бактериурии в процессе заболевания могут быть использовано для контроля за течением инфекции и эффективностью проводимой терапии.

У больных, получающих антибактериальную терапию, при плохом оттоке мочи, при низком ее удельном весе, при рН ниже 5 может наблюдаться низкая степень бактериурии при имеющемся заболевании. Поэтому, помимо степени бактериурии, следует учитывать вид выделенных из мочи микроорганизмов. Энтеробактерии чаще выделяют из мочи больных уроинфекцией. Дифтероиды, лактобациллы, и другие грамположительные палочки обычно выделяют из мочи здоровых людей.

При хламидийной, микоплазменной, анаэробной инфекции, L-трансформации на фоне клинической симптоматики стандартные бактериологические исследования мочи могут быть отрицательными.

При оценке результатов учитывают также присутствие в моче монокультуры или ассоциации микроорганизмов. Монокультура чаще встречается при острых воспалительных процессах и коррелирует с высокой степенью бактериурии. Ассоциации микроорганизмов чаще встречаются при хронических процессах и коррелируют с низкой степенью бактериурии. При окончательной оценке результатов микробиологического исследования мочи необходимо учитывать данные клиники и другие лабораторные анализы.

В настоящее время в мировой практике существуют две основных стратегии фармакологического лечения и профилактики инфекций мочеполовой системы: антибактериальная терапия и вакцинация. Чаще используют лечение антибактериальными препаратами, но в этом случае необходимо помнить, что определение чувствительности бактерий к антибиотикам методом дисков основано на средней концентрации препарата в сыворотке крови. А для успешного лечения концентрация большинства используемых антибиотиков в моче должна в 10-100 раз превышать пиковое содержание их в сыворотке. При лечении уретритов и циститов обычно применяют низкие или умеренные дозы антибиотиков. Нередко лечебный эффект оказывает уже одна доза препарата. Цель antimicrobial терапии острого пиелонефрита – скорейшая стерилизация мочевых путей во избежание развития рецидивов и осложнений. Для этого применяют комбинацию синергичных препаратов, что снижает риск развития резистентности у возбудителей.

Основным недостатком существующих в настоящее время антибактериальных препаратов является быстрое появление к ним резистентности. В настоящее время существуют два вакцинных препарата – Uro-vaxom (экстракт бактерий для перорального применения, состоящий из иммуностимулирующих компонентов 18 уропатогенных штаммов *E.coli*) и Strovac (клеточный экстракт из уропатогенных штаммов *E.coli*, *P.mirabilis*, *M.morganii*, *K.pneumoniae* и *E.faecalis*, вводится внутримышечно). Они рекомендуются пациентам с рецидивирующими неосложненными инфекциями мочеполовой системы.

Инфекции ЦНС

В клинической практике инфекции центральной нервной системы (ЦНС) наблюдаются сравнительно редко. Большинство из них протекает тяжело и вызывает серьезные осложнения. Гематоэнцефалический барьер с одной стороны препятствует проникновению патогенов и токсинов к тканям ЦНС, с другой – затрудняет проникновение фагоцитов, сывороточных антител и многих antimicrobial препаратов. Первично возбудители размножаются в периферических тканях и проникают в ЦНС с кровотоком или по периферическим нервам.

В зависимости от локализации инфекции ЦНС разделяют на энцефалиты (поражения паренхимы органов ЦНС), менингиты (поражения мозговых оболочек) и миелиты (поражения тканей спинного мозга). В клинической практике из инфекций ЦНС наиболее распространенными являются менингиты.

Согласно рекомендациям ВОЗ все наиболее часто встречающиеся возбудители менингитов разделены по уровням приоритетности на:

- патогены высокого уровня приоритетности (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*);
- патогены среднего уровня приоритетности (*Streptococcus agalactiae*);
- патогены низкого уровня приоритетности (*L. monocytogenes*).

Таблица 37

Классификация менингитов по этиологии и характеру воспаления

| Бактериальные | |
|--|---|
| <p>Гнойные</p> <p>Первичные:</p> <p><i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>Вторичные:</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>,
<i>Proteus spp.</i>
<i>Nocardia spp.</i></p> | <p>Серозные</p> <p>Первичные:</p> <p><i>Borrelia spp.</i></p> <p>Вторичные:</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Leptospira spp.</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma spp.</i></p> |
| Вирусные | |
| <p>Первичные:</p> <p>Энтеровирусы (вирусы Коксаки, ЕСНО, полиовирусы)
Герпесвирусы (вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, ЦМВ)
Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Вирус эпидемического паротита (без признаков паротита)
Арбовирусы (вирус клещевого энцефалита)</p> | <p>Вторичные:</p> <p>Вирус эпидемического паротита (при наличии паротита)
Вирус гриппа
Вирус парагриппа
Респираторно-синцитиальный вирус
Аденовирусы
Герпесвирусы
Вирус кори
Вирус краснухи</p> |
| <p>Грибковые:</p> <p>Серозные в начальной стадии болезни, серозно-гнойные в финальной стадии</p> <p>Вторичные:</p> <p><i>Candida spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Histoplasma spp.</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i></p> | <p>Протозойные:</p> <p>Серозные</p> <p>Вторичные:</p> <p><i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Plasmodium spp.</i></p> |

В зависимости от этиологии менингиты подразделяют на бактериальные, вирусные, грибковые и протозойные; в зависимости от типа воспаления – на гнойные и серозные (асептические); кроме того, менингиты могут быть первичными и вторичными (табл. 37).

Бактериальные менингиты – обычно острые, опасные для жизни инфекции. Более тяжело протекают гнойные менингиты. Заболевание чаще регистрируется у детей. Этиология бактериальных менингитов различается в зависимости от возраста пациента (табл. 38). Заболеваемость менингококковым менингитом характерна для молодых, особенно часто болеют дети. *N. meningitidis* может вызывать эпидемический менингит.

Наиболее часто встречаются серогруппы А, В, С и У. Пневмококковые менингиты характерны для пожилых людей. Факторы, предрасполагающие к развитию пневмококкового менингита, – это спленэктомия, серповидноклеточная анемия, алкоголизм, черепно-мозговые травмы. Группу риска составляют дети, страдающие запущенными отитами, вызванными *S. pneumoniae*.

Таблица 38

Этиология менингитов в разных возрастных группах

| Возраст | Бактерии | Грибки |
|------------------------|--|--|
| Новорожденные | Стрептококки групп В и D, <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> | – |
| Дети младшего возраста | <i>H. influenzae</i> (серотип b), <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> (серотипы А, реже В и С) | – |
| Взрослые | <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , грамотрицательные палочки семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> | <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides immitis</i> |

Вирусы вызывают только серозные менингиты – первичные (острый лимфоцитарный менингит, энтеровирусные, герпетические, паротитные и др.) и вторичные (гриппозные, парагриппозные, респираторно-синцитиальные, аденовирусные, паротитные и др.). Основными возбудителями являются энтеровирусы и вирус эпидемического паротита. Вирусы обычно поражают не только оболочки мозга, но и мозговую ткань, поэтому чаще имеют место вирусные менингоэнцефалиты.

Грибки вызывают серозные менингиты в начальной стадии болезни и серозно-гнойные в финальной стадии. Грибковые менингиты всегда вторичные. Большинство грибов, вызывающих системные и оппортунистические микозы, способны к диссеминированию и поражению ЦНС. Основные возбудители грибковых менингитов – это *C. neoformans* и *C. immitis*. Оба возбудителя проникают путем гематогенного дессеминирования из первичного очага в легких.

Протозойные менингиты чаще носят серозный характер.

К инфекционным поражениям ЦНС можно отнести также абсцессы головного мозга. Они обычно являются следствиями остеомиелита костей черепа или септической эмболии из других очагов инфекции. Реже встречаются случаи прямого обсеменения мозговой ткани при травмах и хирургических вмешательствах. Поражения наиболее часто вызывают *Streptococcus spp.* и *Bacteroides spp.* У новорожденных и ослабленных пациентов пожилого возраста основными возбудителями считаются анаэробные штаммы *E. coli*. Посттравматические абсцессы чаще вызывают стафилококки и стрептококки. Иногда наблюдают смешанные поражения. К более редким возбудителям относятся *H. influenzae* (только у детей 1-5 лет), *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides*, дифтероиды, аспергиллы и микобактерии.

Основными методами микробиологической диагностики инфекций ЦНС являются микроскопический и бактериологический. Используется также серологический метод. Материалом для исследования является СМЖ, гнойное отделяемое, кровь.

Микробиологическое исследование СМЖ проводят в случаях, подозрительных на менингит, а также при коматозных состояниях и неврологических симптомах неясного генеза. СМЖ в норме стерильна, поэтому положительный результат микробиологического исследования – это всегда расшифровка этиологического диагноза, своевременность постановки которого может предотвратить смертельный исход заболевания.

Взятие проб СМЖ должно проводиться при строгом соблюдении правил асептики, исключаяющих кожную и воздушную контаминацию. Взятие СМЖ проводят в процедурном кабинете. Кожу перед пункцией обрабатывают спиртовой настойкой йода, затем спиртом. Обычно используют три пробирки для микробиологического,

клинического и биохимического анализов. Для микробиологического исследования используют вторую пробирку или пробирку с самым мутным содержимым. Первые капли СМЖ (до 1 мл) собирают в стерильную пробирку и направляют на цитологическое исследование. Для посева используют следующую порцию жидкости, которую собирают в стерильную пробирку в объеме 1 мл (для исследования на анаэробные бактерии), 2 мл (для исследования на грибки и микобактерии) и более для исследования на аэробные бактерии. При подозрении на туберкулезную или грибковую этиологию менингита следует брать не менее 10 мл СМЖ.

Учитывая, что один из ведущих возбудителей менингита – *N. meningitidis* – чрезвычайно чувствителен к охлаждению, взятые пробы должны быть доставлены в лабораторию как можно скорее, а до этого сохраняться строго при 37°C.

Во всех случаях, подозрительных на менингит, помимо СМЖ, для микробиологического исследования берут материал из предполагаемого первичного очага инфекции: мазки из носоглотки, среднего уха, ран после нейрохирургических и других оперативных вмешательств; проводят посев крови.

СМЖ центрифугируют при 2500-3000 об/мин 10 мин., из осадка готовят мазки для микроскопии. Надосадочную жидкость отсасывают стерильной пипеткой в пробирку и направляют на биохимическое и серологическое исследование. Оставшийся осадок и около 0,5 мл жидкости используют для приготовления мазков и посева. Из осадка делают тонкие мазки на стекле, окрашивают по Граму, Цилю-Нильсену, Романовскому-Гимзе, метиленовым синим и немедленно микроскопируют. Гнойный ликвор исследуют без предварительного центрифугирования.

Микроскопический метод, особенно при нелеченых случаях менингита, позволяет выявить по типичной морфологии такие возбудители, как *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*.

Первичная микроскопия служит для предварительной диагностики, результаты которой определяют ход дальнейшего исследования (набор питательных сред, условия культивирования). Данное исследование позволяет в кратчайшие сроки дать информацию лечащему врачу о возможном возбудителе, а также правильно интерпретировать полученные результаты бактериологического исследования.

По 1 – 2 капли осадка СМЖ засевают петлей на сывороточный агар (инкубируют в нормальной атмосфере), на две чашки с 5% кровяным агаром (инкубируют в анаэробных условиях и при 10% содержании CO₂), на шоколадный агар, в среды для анаэробов. К осадку, оставшемуся в пробирке, добавляют около 5 мл сывороточного полужидкого агара (среда обогащения).

Все питательные среды должны быть свежеприготовленными (не ранее чем за сутки до посева) и прогреты в термостате непосредственно перед посевом. Проверку роста проводят после ночной инкубации и в дальнейшем ежедневно до появления роста. При отсутствии роста в течение 7 дней выдается отрицательный результат.

При появлении роста на какой-либо из сред делают мазки, окрашивают по Граму, проводят посевы на плотные питательные среды для выделения чистых культур и их идентификации. Определяют чувствительность выделенных культур к антибактериальным препаратам.

В основном выделение микроорганизмов из СМЖ свидетельствует об их этиологической роли. В редких случаях выявление УПМ может быть связано с контаминацией ликвора при его взятии. Чтобы избежать диагностической ошибки, исследование повторяют. Выделенные из ликвора микроорганизмы, не входящие в разряд обычных возбудителей острого менингита, соотносят с клиническими данными и характером первичного источника инфекции (при вторичном менингите).

При подозрении на абсцесс мозга проведение поясничной пункции для забора СМЖ противопоказано. Для микробиологической диагностики абсцессов головного мозга

проводят микроскопию мазков гнойного отделяемого, окрашенных по Граму и посев материала на среды для культивирования аэробных и анаэробных бактерий.

Для диагностики менингококковых менингитов можно использовать серологический метод РНГА с менингококковыми эритроцитарными диагностиками серогрупп А, В и С проводят либо как дополнительный метод диагностики, либо для ретроспективного выявления локализованных форм менингококковой инфекции в очагах заболевания.

Вирусные поражения ЦНС диагностируют вирусологическим и серологическим методами. Вирусы выделяют из крови и СМЖ на культуре клеток, в организме чувствительных животных или в курином эмбрионе, идентифицируют в серологических реакциях или ПЦР. Проводят индикацию вирусов в исследуемом материале методом ПЦР. Для серологической диагностики чаще используют ИФА.

Для диагностики грибковых инфекций нервной системы используют микоскопический и микологический методы. Грибки имеют хорошо выявляемые при микроскопии морфологические особенности, которые позволяют определять их в мазках из патологического материала. В случае необходимости проводят микологическую диагностику.

Инфекции органов ЖКТ

Состав кишечной микрофлоры достаточно индивидуален и формируется в первые дни жизни ребенка. Облигатные представители нормальной микрофлоры кишечника участвуют в выполнении ряда важных функций не только ЖКТ, но и организма в целом.

Обильная колонизация бактериями слизистой толстого кишечника является мощным фактором защиты от патогенных микроорганизмов. Пристеночная микрофлора кишечника колонизирует слизистую оболочку в виде микроколоний, образуя своеобразную биологическую пленку, состоящую из микробных тел и матрикса (колониционная резистентность). Представители нормальной микрофлоры ЖКТ составляют мощную конкуренцию для патогенов. Слизистая оболочка кишечника, обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами.

Представители нормальной микрофлоры кишечника активно участвуют в метаболизме различных веществ, например половых гормонов и желчных солей. Кислоты и газы, выделяющиеся в ходе их жизнедеятельности, оказывают благоприятное действие на перистальтику и своевременное опорожнение кишечника. Кишечные бактерии осуществляют инактивацию токсических продуктов, проникающих извне и образующихся эндогенно. Кроме того, нормальная микрофлора ЖКТ играет ведущую роль в обеспечении организма человека ионами Fe^{2+} , Ca^{2+} , витаминами К, D и многими витаминами группы В (В1, рибофлавином, никотиновой, фолиевой и пантотеновой кислотами).

Наряду с выраженным антагонизмом по отношению к патогенным микроорганизмам, представители нормальной микрофлоры при определенных условиях сами могут являться возбудителями инфекций. При нарушении биологического равновесия между различными представителями нормальной микрофлоры ЖКТ развивается дисбактериоз. В условиях дисбактериоза возможно активное размножение одного микроорганизма нормальной микрофлоры или ассоциации микроорганизмов и развитие инфекционного процесса.

К факторам, влияющим на разнообразие и плотность микрофлоры в различных отделах ЖКТ, в первую очередь относится моторика кишечника. Нормальная моторика зависит от строения кишечника, его нервно-мышечного аппарата, отсутствия дивертикулов тонкой кишки, дефектов илеоцекального клапана, стриктур, спаек и т.д. При различных функциональных расстройствах (замедление прохождения густого содержимого через толстую кишку) или заболеваниях (гастроуденит, болезнь Крона, язвенно-некротический колит, сахарный диабет, склеродермия и др.) биоценоз кишечника нарушается. Другими регуляторными факторами являются: рН среды, содержание в ней

кислорода, нормальный ферментный состав кишечника (поджелудочной железы, печени), достаточный уровень секреторного IgA и железа.

Представители нормальной микрофлоры неравномерно распределены в системе ЖКТ. Состав микрофлоры различных отделов ЖКТ взрослого здорового человека представлен в табл. 39.

Таблица 39

Количественный состав микрофлоры желудка и кишечника
у здорового взрослого человека

| Виды бактерий | Средняя концентрация бактерий (в мк/г) | | | |
|----------------------------------|--|-------------|-------------------|-------------------|
| | Желудок | Тощая кишка | Подвздошная кишка | Толстая кишка |
| Общее количество | $<10^3$ | $<10^5$ | 10^2-10^7 | $10^{10}-10^{12}$ |
| Аэробы и факультативные анаэробы | | | | |
| Энтеробактерии | $<10^2$ | $<10^3$ | 10^2-10^7 | 10^4-10^{10} |
| Стрептококки | $<10^2$ | $<10^4$ | 10^2-10^6 | 10^5-10^{10} |
| Стафилококки | $<10^2$ | $<10^3$ | 10^2-10^5 | 10^4-10^9 |
| Лактобациллы | $<10^3$ | $<10^4$ | 10^2-10^5 | 10^4-10^{10} |
| Грибки | $<10^2$ | $<10^2$ | 10^2-10^4 | 10^4-10^6 |
| Анаэробы | | | | |
| Бактероиды | редко | $<10^3$ | 10^3-10^7 | $10^{10}-10^{12}$ |
| Бифидобактерии | редко | $<10^4$ | 10^3-10^9 | 10^8-10^{12} |
| Энтерококки | редко | $<10^3$ | 10^2-10^6 | $10^{10}-10^{12}$ |
| Клостридии | редко | редко | 10^2-10^6 | 10^6-10^{11} |
| Эубактерии | редко | редко | редко | 10^9-10^{12} |

Микрофлора полости рта представлена относительно стабильной группой аэробных (стрептококки, энтерококки, нейссерии, дифтероиды, стафилококки, микрококки, лактобациллы, грибки кандиды) и анаэробных (превотеллы, фузобактерии, пептострептококки, актиномицеты, боррелии, трепонемы, вейлонеллы и анаэробные дифтероиды) микроорганизмов. Определённые колебания в микробиоценозах опосредованы гигиеническими привычками, состоянием зубов, возрастом и т.д. Основные потенциальные патогены – фузобактерии, превотеллы, стафилококки, стрептококки, дифтероиды и, реже, кандиды и актиномицеты.

Микрофлора пищевода и желудка достаточно скудная, в проксимальной части пищевода можно обнаружить бактерии, типичные для микрофлоры полости рта и глотки, в дистальных отделах – стафилококки, дифтероиды, молочнокислые бактерии, сарцины, *Vacillus subtilis* и кандиды. В желудке бактерии практически отсутствуют либо их число не превышает 10^3-10^4 КОЕ/мл содержимого, что обусловлено действием соляной кислоты.

Состав нормальной микрофлоры кишечника здорового человека стабилен и не подвержен существенным колебаниям. Двенадцатиперстная и тощая кишки содержат не более 10^3-10^5 КОЕ/мл содержимого. Часть микрофлоры пополняется за счёт пищевых масс, другие микроорганизмы могут поступать из нижних отделов тонкой кишки. Основные виды – стрептококки, лактобациллы, дифтероиды, иногда эшерихии и кандиды. Проксимальные отделы подвздошной кишки также содержат незначительное количество бактерий, но в дистальном отделе микробный биоценоз значительно разнообразнее. Общее количество бактерий может достигать 10^7 КОЕ/мл содержимого и включать виды, обитающие в толстой кишке. Толстая кишка содержит самые разнообразные виды, число которых увеличивается в направлении прямой кишки. Бактериальный состав испражнений не отличается от микрофлоры толстой кишки, ежедневно из организма

человека выделяется до 10^{13} бактерий, способных составлять до трети всей массы фекалий.

Возбудителями инфекций ЖКТ могут быть различные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Hafnia olvei*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio hemolyticus*, *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, некоторые грибки (*Candida* spp.).

Инфекции могут поражать разные отделы ЖКТ. Выделяют стоматиты, эзофагиты, гастриты, энтериты, колиты и др. Инфекционные поражения ЖКТ чаще затрагивают кишечник – острые кишечные инфекции (ОКИ). ОКИ чаще протекают по типу пищевой токсикоинфекции, реже – микробной интоксикации (стафилококковая, клостридиальная) и инфекционного заболевания (эшерихиозы, кампилобактериозы). Холецистит, панкреатит, аппендицит, перитонит, парапроктит относят к гнойно-воспалительным заболеваниям.

Заражение ОКИ происходит алиментарным, водным или контактно-бытовым путем. В развитии заболевания, кроме дозы и степени вирулентности возбудителя, большое значение имеют условия, способствующие быстрому и массовому размножению патогена. К таким условиям относятся патология ЖКТ, дисбактериоз, оперативные вмешательства на ЖКТ, другие инвазивные процедуры, применение лекарственных средств (антибиотиков, гормонов, иммунодепрессантов и др.). Инфекционный процесс в ЖКТ может возникнуть и эндогенно, как следствие дисбактериоза. Одним из заболеваний кишечника, возникающих эндогенно, является псевдомембранозный колит.

Псевдомембранозный колит – болезнь, обусловленная чрезмерным размножением *C. difficile*, характеризуется острым началом, тяжелой диареей, гиповолемическим шоком, токсическим расширением толстой кишки, перфорацией слепой кишки, тромбгеморрагическим синдромом и без лечения приводит к гибели больного. Возбудитель – *C. difficile* обладает свойствами, общими и для других видов клостридий. Около 5% здоровых людей являются носителями токсигенных клостридий. Заболевание возникает в результате бурного размножения *C. difficile*, что наблюдается при дисбактериозе, обусловленном применением антибиотиков широкого спектра действия. Заболевание чаще развивается после применения клиндамицина, ампициллина, цефалоспоринов и аминогликозидов. Нормальная микрофлора тормозит размножение клостридий. Споры клостридий устойчивы во внешней среде, и могут разноситься медицинским персоналом. В этих случаях можно говорить об экзогенной внутрибольничной инфекции. Псевдомембранозный колит развивается в результате воздействия токсинов, продуцируемых *C. difficile*. Выделенные от больных микробы продуцируют два токсина: токсин А – летальный энтеротоксин, обуславливающий кровоизлияния и секрецию жидкости в кишечнике, и токсин В – цитотоксин, обладающий цитопатическим эффектом в культуре ткани. Все штаммы возбудителя высоко чувствительны к ванкомицину и почти все — к метронидазолу.

Воспалительные процессы в печени и в желчном пузыре чаще развиваются после проникновения микрофлоры из кишечника. Количество бактерий, проникающих в печень через воротную вену, ограничено. Как правило, это бактерии, устойчивые к действию фагоцитов (возбудители брюшного тифа, бруцеллеза, туберкулеза, лихорадки Ку). В патогенезе этих заболеваний поражения печени обычно вторичны. Развитию инфекций желчного пузыря и желчных протоков предшествуют застойные явления, особенно часто развивающиеся при обструкции. В желчи повышается содержание желчных кислот, что приводит к воспалению стенок пузыря, усиливаемому при проникновении микрофлоры. Чаще из желчи выделяют *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Peptostreptococcus* spp., *C. perfringens*, *Bacteroides* spp., *Actinomyces* spp. Желчь – это благоприятная среда для сальмонелл, которые способны колонизировать как протоки, так

и конкременты. Значительную часть поражений желчного пузыря и желчных протоков вызывают ассоциации аэробных и анаэробных бактерий. Анаэробы обычно проникают в желчный пузырь из двенадцатиперстной и тощей кишок в результате избыточного роста бактерий, обусловленного ахлоргидрией, девертикулами или обструктивными процессами. Наиболее тяжелые поражения наблюдаются у лиц с нарушениями кровоснабжения желчного пузыря (больные сахарным диабетом, пожилые лица), у них отмечается повышения давления в желчном пузыре на фоне истончения его стенок (эмфизематозный холецистит).

При нарушении функциональной активности макрофагов печени либо при проникновении в систему воротной вены большого количества бактерий могут развиваться диффузные воспалительные процессы печени или абсцессы печени. Нередко подобные ситуации наблюдаются при хроническом гепатите и циррозах. Основные возбудители – *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *S. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus* spp., и *Aspergillus* spp. Диагностика затруднена, так как проявления весьма скудны и не указывают на наличие поражений. Множественные абсцессы печени могут вызвать эндотоксинемию и инфекционно-токсический шок.

Основным методом микробиологической диагностики инфекций ЖКТ является бактериологический. Материалом для исследования служат рвотные массы, промывные воды желудка, биопсийный материал, полученный при эндоскопическом исследовании, испражнения, желчь, пищевые продукты и сырье, с которыми связывают развитие болезни. Для диагностики абсцессов печени единственным материалом являются биоптаты из очагов, выявленных при рентгенографическом или ультразвуковом исследованиях. Биопсийный образец помещают в стерильный физиологический раствор и быстро доставляют в лабораторию. Пробы испражнений отбирают из нескольких мест в каловых массах и помещают в стеклянный сосуд. Выбирают гнойные, слизистые и кровяные включения. Можно произвести мазок из прямой кишки тампоном. Забор желчи проводят зондированием двенадцатиперстной кишки, для исследования отбирают порции А, В и С.

Бактериологическое исследование следует начинать не позднее часа после забора материала. При невозможности немедленного проведения анализа пробы можно замораживать и сохранять. С этой целью используют также консервирующие жидкости (например, фосфатно-глицериновую смесь, 30% раствор глицерина с рН 7,6 и др.).

Для посева патологического материала из различных отделов ЖКТ используют следующие питательные среды: среду Эндо, 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среду Сабуро, при подозрении на кишечную группу инфекций – среды Левина, Плоскирева, висмут-сульфит-агар, селективно-дифференциальную ксилозо-лизин-дезоксихолатную среду (XLD), среды обогащения для сальмонелл, для выделения псевдомонад – МПА с фурагином, для вибрионов – щелочной агар, для клостридий – среду Китта-Тароцци. Посев проводят шпателем, используя определенную дозу патологического материала или его разведения, чтобы определить количество микроорганизмов различных видов в пробе. Посевы инкубируют при 37°C, при появлении роста отсевают по 2-3 колонии каждого вида для накопления чистой культуры, биохимической и серологической идентификации.

Количественная оценка культур, выделяемых из исследуемых проб, имеет большое значение, так как материал из различных отделов ЖКТ в норме содержит разнообразную микрофлору, отдельные представители которой могут стать возбудителями инфекций. Клинически значимым считается выделение облигатно-патогенных микроорганизмов – возбудителей кишечных инфекций: шигелл, сальмонелл, энтеропатогенных кишечных палочек. Для установления этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов необходимо выявить значительное преобладание данного вида в ассоциации или присутствие в очаге инфекции видов микроорганизмов, несвойственных данному биотопу. Этиологически значимой для отсутствующих или присутствующих в небольшом

количестве в кишечнике здоровых людей видов является величина 10^6 КОЕ/г материала и больше.

При заболеваниях, протекающих по типу пищевого отравления, диагноз становится более достоверным при обнаружении такой же культуры в пищевом продукте и у группы лиц, его принимавших. В случаях выделения УПМ в этиологически значимых количествах наряду с патогенными следует думать о сопутствующем дисбактериозе или вторичной инфекции, осложнившей основное заболевание.

При исследовании желчи могут быть получены результаты, не совпадающие в трех пробах, однако, на этом основании нельзя надежно судить о локализации патологического процесса. Прогностически неблагоприятным является выделение из желчи энтеробактерий (чаще эшерихий, клебсиелл, протей), синегнойной палочки, бактероидов, особенно в количестве более 10^3 КОЕ/мл.

Для диагностики сальмонеллезов, эшерихиозов, иерсиниозов и ряда других инфекций применяется ПЦР.

Для диагностики некоторых кишечных инфекций можно использовать серологический метод. Применяют РА, РНГА и ИФА. При хронических и затяжных формах в сыворотке крови больного выявляют нарастание титра антител к аутокультуре.

Лечение инфекций ЖКТ проводят антибактериальными препаратами. Для более эффективного лечения и профилактики проводят коррекцию дисбактериоза по следующим направлениям:

1. устранение причины, вызвавшей дисбактериоз, лечение основного заболевания;
2. селективное подавление (бактериофагами) условно-патогенных микроорганизмов;
3. заселение кишечника недостающими представителями флоры (препаратами бифидумбактерий, лактобактерий, колибактерий), а также общее воздействие на микрофлору с целью создания таких условий в кишечнике, которые были бы неблагоприятны для нежелательных микроорганизмов, но благоприятствовали заселению недостающими (диета, пребиотики, иммуномодуляторы и др.).

Пищевые отравления

Пищевые отравления – острые желудочно-кишечные заболевания, возникающие в результате употребления в пищу продуктов, обсемененных большим количеством микроорганизмов или содержащих токсические вещества. Пищевые отравления бывают бактериального и небактериального происхождения.

Отравления небактериального происхождения вызываются ядовитыми растениями и тканями животных, химическими веществами и неустановленной этиологии.

Бактериальные пищевые отравления подразделяют на токсикоинфекции и токсикозы (интоксикации). Пищевые токсикоинфекции и интоксикации встречаются в 90% случаев отравлений. Пищевые отравления, вызванные другими причинами, регистрируются реже, но отличаются большей тяжестью и большим количеством смертельных исходов.

Пищевые токсикоинфекции — острые болезни, которые возникают в результате употребления пищи, инфицированной микроорганизмами. Характеризуются симптомами гастроэнтерита и нарушением водно-солевого обмена. Пищевые токсикоинфекции возникают в том случае, когда в ЖКТ вместе с продуктами проникает большое количество микроорганизмов. В процессе развития заболевания происходит дальнейшее размножение возбудителя в кишечнике. При распаде микробных клеток выделяются энтеротоксины, обуславливающие пищевые отравления.

Возбудителями острых пищевых токсикоинфекций являются патогенные и условно-патогенные бактерии, которые способны продуцировать экзотоксины и образовывать эндотоксины. К ним относятся: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Edwardsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Vibrio* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* и др.

При **интоксикациях (токсикозах)** заболевание вызывает только токсин, а микроорганизмы являются продуцентами токсических веществ, и их присутствие в пище необязательно. Интоксикация наступает обычно после интенсивного размножения микроорганизмов в продукте, в процессе которого накапливается токсин. При тепловой обработке бактерии погибают, а токсины могут остаться в продукте и стать причиной заболевания. К пищевым интоксикациям относятся заболевания, вызываемые токсинами *Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus* и некоторых грибов.

Острые пищевые токсикоинфекции распространены повсеместно. Болеют ими люди разных возрастов. Восприимчивость различна и зависит от дозы возбудителя, иммунного статуса человека, употребившего инфицированные продукты. Заболеваемость увеличивается в теплое время года, что связано с благоприятными условиями для размножения микроорганизмов в скоропортящихся продуктах при нарушении условий хранения, транспортировки и сроков реализации. Случаи заболевания ботулизмом отмечаются в любое время года, так как эта интоксикация связана с употреблением консервов, заготавливаемых впрок, особенно в домашних условиях.

Источником инфекции могут быть животные и люди, выделяющие возбудителей с испражнениями. Механизмы заражения фекально-оральный и алиментарный, основной путь передачи пищевой. К развитию пищевой токсикоинфекции или интоксикации может привести употребление самых различных продуктов. Нередко продукты, инфицированные микробами, внешне не отличаются от доброкачественных.

Особенностью патогенеза 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. Пищевая интоксикация может развиваться еще быстрее, что связано с попаданием в организм экзотоксина.

Клинико-патогенетические особенности пищевых токсикоинфекций во многом зависят от вида и дозы токсинов, а также других токсических веществ микробного происхождения, контаминирующих пищевой продукт.

К числу экзотоксинов, образуемых микробами – возбудителями пищевых отравлений относятся энтеротоксины (термолабильный, термостабильный), нейротоксины и цитотоксины.

Энтеротоксины (термостабильный и термолабильный), связываясь с эпителиальными клетками желудка и кишечника, воздействуют на ферментативные системы эпителиоцитов, не вызывая морфологических изменений. Среди активируемых энтеротоксинами ферментов – аденилатциклаза и гуанилатциклаза, повышающие образование в клетках слизистой оболочки соответственно цАМФ и цГМФ. Это приводит к повышению секреции жидкости и солей в просвет желудка и кишечника и развитию рвоты и диареи.

Цитотоксины повреждают мембраны эпителиальных клеток и нарушают в них белково-синтетические процессы, что увеличивает проницаемость кишечной стенки для различного рода токсических веществ микробного происхождения, а в некоторых случаях и самих микроорганизмов. Все это приводит к развитию интоксикации, нарушению микроциркуляции и местным воспалительным изменениям слизистой оболочки кишки.

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.

Среди возбудителей пищевых токсикоинфекций одно из ведущих мест занимают **сальмонеллы**. Сальмонеллы широко распространены во всем мире. Резервуаром их в природе и источником инфекции являются домашние и дикие животные. Среди крупнорогатого скота широко распространено сальмонеллезное бактерионосительство. Животные-бактерионосители составляют основной источник заражения пастбищ, молока.

Механизм заражения – алиментарный. Пути передачи – пищевой, водный, контактно-бытовой. Большое значение в возникновении сальмонеллеза у человека имеет способность сальмонелл быстро размножаться и накапливаться в большом количестве в пищевых продуктах, не изменяя их органолептических свойств. Наиболее часто инфекция передается с инфицированными мясными, молочными продуктами и куриными яйцами. Готовые блюда и продукты могут быть как первично инфицированы (мясо, молоко, яйца птиц), так и вторично заражены в процессе их кулинарной обработки (руками готовящих или раздающих пищу, через инфицированный кухонный инвентарь, при неправильном хранении и транспортировке). Пищевые вспышки сальмонеллезного происхождения характеризуются внезапностью возникновения и массовостью заболевания.

К наиболее частым возбудителям токсикоинфекций относятся сальмонеллы групп В, С и D (*S.typhimurium*, *S. enteritidis*, *S.derby* и др.).

Сальмонеллы чаще других микроорганизмов выделяются при вспышках пищевых отравлений в ЛПУ. Возможны разные механизмы передачи возбудителей внутрибольничных сальмонеллезов:

1. алиментарный, воспроизводящий обычные пищевые вспышки зооантропонозного типа;
2. фекально-оральный механизм (наличие носителей среди работников пищеблока, нарушение технологических процессов, неправильное хранение или обработка готовой и сырой продукции), воспроизводящий сальмонеллез антропонозного типа;
3. аспирационный (воздушно-пылевой, при отсутствии должного санитарного режима в ЛПУ).

Внутрибольничный сальмонеллез чаще возникает в детских соматических стационарах, в многопрофильных ЛПУ и протекает на фоне тяжелых заболеваний или присоединяется после операции.

В ЛПУ циркулируют резистентные к антибактериальным препаратам и высоковирулентные внутрибольничные штаммы сальмонелл, среди них чаще встречаются *S.derby*, *S.panama*, *S.virchovi*, *S.typhimurium*, *S.enteritidis*, *S.heidelberg*, *S.haifa*, *S.agama*, *S.newport*.

Шигеллы. Пищевые продукты, содержащие бактерии рода *Shigella*, также могут быть причиной пищевых токсикоинфекций. Выживаемость шигелл в продуктах при комнатной температуре от 2–3 дней (консервированные огурцы) до 50–60 дней (масло, маргарин). Срок этот увеличивается при хранении продуктов в холодильнике. Массовые пищевые отравления чаще всего вызывают молочные и мясные продукты.

Пищевые отравления шигеллезной этиологии обычно обусловлены шигеллами Зонне и реже шигеллами Флекснера.

Эшерихии. Возникновение пищевого отравления, вызванного эшерихиями, обычно связано с массивным инфицированием продуктов. В доброкачественных пищевых продуктах могут обнаруживаться эшерихии в небольших количествах. Поэтому при исследовании на эшерихии приобретает особое значение количественное определение степени обсемененности продуктов.

Возбудителями пищевых токсикоинфекций могут быть как эшерихии известных диареогенные серогрупп, так и эшерихии других серологических групп, антигенное строение которых не может быть расшифровано из-за отсутствия в микробиологической лаборатории необходимых диагностических сывороток. В таком случае необходимо установить идентичность культур по ферментативным свойствам, выделенных из разных материалов (пищевые продукты, рвотные массы, промывные воды желудка). С целью подтверждения диагноза исследуют в динамике кровь пострадавших на наличие агглютининов к аутокультуре.

Протеи. Пищевые токсикоинфекции могут возникнуть при употреблении продуктов, обильно инфицированных протеями. Это могут быть мясные изделия, особенно из рубленого мяса, рыбные блюда, овощные салаты и др. Доказательством этиологической

роли протей является массивное обнаружение этого микроорганизма в пищевых продуктах, рвотных массах и испражнениях, а также РА выделенного возбудителя с сывороткой крови пострадавших, прослеженная в динамике.

Энтерококки. Энтерококки являются облигатными представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и теплокровных животных, широко распространены во внешней среде, могут попадать в различные пищевые продукты, чаще – в молочные. Органолептика продуктов зависит от вида энтерококка, обсеменяющего продукт. Так, штаммы *Enterococcus faecium* не изменяют органолептику мясных продуктов, а молоко свертывают и придают ему приятный вкус кисломолочного продукта. Штаммы же *E. faecalis* придают продуктам неприятный горький вкус и ослизнение, но органолептические изменения наступают, когда в них содержится более чем 10^6 КОЕ/г.

***Bacillus cereus*.** *B. cereus* отнесен к роду *Bacillus*, семейства *Bacillaceae*. Это крупные, спорообразующие, подвижные грамположительные палочки с слегка закругленными концами.

B. cereus почвенный микроорганизм чрезвычайно широко распространенный во внешней среде: воде, воздухе и пыли помещений, на оборудовании предприятий пищевой промышленности и общественного питания. *B. cereus* часто обнаруживается и на продуктах питания (мясные, рыбные продукты, кондитерские изделия, растительные и молочные продукты), где при благоприятных условиях размножается до количеств 10^6 – 10^7 КОЕ/г и может быть причиной пищевых отравлений.

B. cereus вызывает два типа пищевых отравлений. Первый тип характеризует укороченный инкубационный период (около 4–5 ч), изнуряющая диарея и рвота. Заболевание развивается при употреблении пищи, обсемененной большим количеством микроорганизмов. Часто случаи отравлений связаны с употреблением жареного риса, содержащего проросшие споры *B. cereus*. Отравления данного типа считаются токсикозами (или гнилостной инфекцией) и связаны не столько с активностью токсина, сколько с действием метаболитов, накапливающихся в пищевых продуктах. Этот тип отравлений часто ошибочно принимают за стафилококковые интоксикации.

Второй тип отравлений характеризует более продолжительный инкубационный период (около 17 ч); патогенез полностью опосредован действием энтеротоксина; больные жалуются на схваткообразные боли в животе, диарею; этот комплекс симптомов часто ошибочно принимают за пищевые отравления, вызванные клостридиями.

Патогенез обоих типов отравлений в большей или меньшей степени связан с энтеротоксином; механизмы его действия остаются до конца не изученными, но его активность не связана со стимуляцией аденилатциклазы. Общую интоксикацию опосредует эндотоксин.

Критериями диагностики являются:

- обнаружение *B. cereus* в подозреваемом продукте питания в количестве более 10^5 КОЕ/г;
- обнаружение *B. cereus* в кале и рвотных массах или промывных водах желудка в количестве 10^2 – 10^3 КОЕ/мл;
- обнаружение *B. cereus* в кале большинства пострадавших при расследуемой вспышке отравления;
- обнаружение *B. cereus* при спорадических заболеваниях в кале пострадавшего только в острый период заболевания с последующим исчезновением этого микроорганизма из кишечного содержимого.

Стафилококки. Значительную часть бактериальных пищевых отравлений составляют стафилококковые интоксикации.

Продуктом жизнедеятельности патогенных стафилококков является энтеротоксин, особенностью которого является высокая терморезистентность (выдерживает автоклавирование при 120^0 в течение 20 мин.). В настоящее время известно 6 типов стафилококковых энтеротоксинов (А, В, С, D, E, F).

Источником стафилококковой инфекции являются человек и некоторые виды животных (больные или носители). Чаще всего золотистый стафилококк локализуется на слизистой оболочке носа и носоглотки. Примерно 20% людей практически не участвуют в стафилококковом носительстве. Для большинства людей (около 60%) носительство транзиторно: они освобождаются от стафилококка через несколько дней или недель и, если заражаются вновь, то уже другим штаммом. Но встречаются и длительные носители (их около 20%), у которых тот же штамм выделяется месяцы и даже годы. Это наиболее вероятный источник инфицирования окружающих, особенно при высокой обсемененности носителя (эпидемически опасным считается присутствие более 10 млн. бактерий в 1 мл назального секрета). Наиболее опасны носители стафилококка, занятые изготовлением пищи и участвующие в производстве пищевых продуктов.

Другим источником стафилококков служат животные. Возбудители попадают в сырье и пищу с вымени и кожи коров. Пищевые отравления вызывают чаще всего коагулазопозитивные стафилококки животного происхождения.

В основе патогенеза стафилококковых токсикозов – действие стафилококкового токсина (лейкоцидин), который ингибирует всасывание воды, активирует образование цАМФ и вызывает диарею. Энтеротоксины ответственны за развитие общей интоксикации.

Стафилококки размножаются одинаково хорошо как в продуктах, богатых углеводами, так и в продуктах, богатых белками, не изменяя при этом их внешнего вида, цвета и вкуса. Практически любой продукт может быть причиной этих заболеваний. Чаще всего причиной отравлений являются кондитерские изделия с кремом, консервы, мясные и овощные салаты.

Стафилококковые пищевые интоксикации возникают при обильном накоплении в продуктах микробов, вырабатывающих такое количество токсина, которое способно вызывать пищевые отравления. Стафилококковые пищевые токсикозы обычно заканчиваются выздоровлением через 1-2 дня (даже без лечения), но протекают тяжело.

Клостридии ботулизма. Возбудитель ботулизма – самый опасный из всех микроорганизмов – причин пищевых отравлений. Ботулизм – острое инфекционное заболевание, характеризующееся интоксикацией организма с преимущественным поражением центральной нервной системы.

Возбудитель ботулизма широко распространен в природе. Естественной средой обитания *S.botulinum* является кишечник многих преимущественно травоядных животных, в котором они размножаются и выделяются с фекалиями в окружающую среду. Споры клостридий ботулизма в значительном количестве встречаются в почве, воде, иле. Болезнь возникает в результате употребления пищевых продуктов, содержащих токсина *S.botulinum*. Ботулизм связан, главным образом, с консервами домашнего приготовления. Общепринятые в домашних условиях способы обработки пищевых продуктов не приводят к уничтожению возбудителей ботулизма и их спор, и при длительном хранении в этих продуктах может образовываться токсин.

При кратковременном пребывании клостридий ботулизма в пищевых продуктах их внешний вид не изменяется. При длительном – изменяется окраска, консистенция продуктов, они легко распадаются при разрезании, начинают издавать запах прогорклого масла. В консервах, находящихся в герметически закрытых банках, накапливается газ, который приводит к вздутию металлической тары – бомбажу.

Патогенность клостридий ботулизма связана с его нейротоксином, который ингибирует выработку синаптических белков (синаптобrevина, синтаксина, целлюбrevина), вследствие чего блокирует передачу нервного импульса через синапсы. Это приводит к поражению бульбарных нервных центров, нарушению походки, зрения, асфиксии и другим явлениям.

Обычно болезнь начинается остро, но температура тела остается нормальной. Возможны различные варианты ботулизма – с преобладанием симптомов поражения

ЖКТ, зрения, глотания, речи или дыхательной функции. Больные могут погибнуть от паралича дыхания.

C. perfringens. Бактерии вида *C. perfringens* (особенно типа А) широко распространены в окружающей среде (почва, вода, пищевые продукты и т.д.), присутствуют в содержимом кишечника людей и животных. Причиной пищевых токсикоинфекций у людей могут быть *C. perfringens* типов А и С. При пищевых токсикоинфекциях, вызываемых *C. perfringens* типа А, основную роль в патогенезе заболевания играет энтеротоксин, вырабатываемый *in vivo* спорулирующими клетками этих микроорганизмов, которые попадают в желудочно-кишечный тракт при интенсивном обсеменении пищевых продуктов (10^6 и более КОЕ/г). *C. perfringens* могут вырабатывать летальные, некротические и гемолитические токсины, которые нейтрализуются антитоксическими сыворотками.

Пищевые отравления чаще имеют место после употребления готовых мясных блюд, а также продуктов растительного происхождения, которые оказываются значительно обсеменены *C. perfringens* в результате нарушения правил приготовления и хранения пищи.

Микотоксикозы. Микотоксикозами называются пищевые интоксикации, вызванные токсинами грибов (микотоксинами). Выделено более 300 микотоксинов, продуцируемых представителями 350 видов микроскопических грибов, однако практическое значение как загрязнители пищевых продуктов имеют лишь около 20. Среди них наиболее распространены и опасны для здоровья человека афлатоксины (продуценты – грибки рода *Aspergillus*), трихотеценовые микотоксины и зеараленон (продуценты – грибки рода *Fusarium*), охратоксины, цитринин, цитреовиридин (продуценты – грибки рода *Aspergillus* и *Penicillium*), алкалоиды спорыньи, в т.ч. лизергиновая кислота и агроклавин.

Микотоксины чаще обнаруживаются в растительных продуктах. Поражение их грибами происходит в период созревания и уборки урожая при неблагоприятных метеорологических условиях и неправильном хранении. Сельскохозяйственные продукты и корма, пораженные грибами, изменяют свой внешний вид, что помогает установить их недоброкачественность.

В продукты животного происхождения (мясо, молоко, молочные продукты, яйца), микотоксины могут попасть вследствие скармливания животным и птице кормов, содержащих микотоксины. Такие продукты представляют наибольшую опасность для здоровья человека, т.к. микотоксины могут присутствовать в них без видимого роста грибов.

Микотоксины устойчивы к действию физических и химических факторов. Общепринятые способы технологической и кулинарной обработки лишь частично уменьшают содержание микотоксинов в продукте. Высокая температура (свыше 200°), замораживание, высушивание, воздействие ионизирующего и ультрафиолетового излучения малоэффективны.

Основным методом микробиологической диагностики пищевых отравлений является бактериологический. Материалом служат рвотные массы, промывные воды желудка, испражнения, остатки пищи. Для подтверждения диагноза выделяют культуру не только от пострадавшего, но и из пищевого продукта и у группы лиц, его принимавших.

Стафилококковые энтеротоксины в пищевых продуктах можно определять в ИФА.

Диагностика микотоксикозов заключается в выявлении связи между интоксикацией и употреблением в пищу пораженных грибами продуктов, индикации микотоксинов в продуктах питания, а также в биологических жидкостях и тканях.

Лечение проводится по общим принципам, принятым в клинической токсикологии, носит, в основном, симптоматический характер. Прежде всего, необходимо прекратить попадание в организм зараженных продуктов. С целью детоксикации в 1-е сутки осуществляют промывание желудка, очищение кишечника, затем перорально или через

зонд вводят активированный уголь; показаны форсированный диурез, а в тяжелых случаях – гемосорбция.

Для лечения и экстренной профилактики ботулизма применяют специфические противоботулинические сыворотки.

Профилактика пищевых отравлений у человека заключается в соблюдении санитарно-гигиенических норм при приготовлении пищи и хранении продуктов, в регламентации и организации контроля за содержанием микотоксинов в пищевых продуктах.

Хирургические инфекции

Хирургическое рассечение кожных покровов нарушает их целостность, повреждает химические барьеры, ограничивающие колонизацию кожи микроорганизмами, меняет состав нормальной микрофлоры кожи. Повреждение тканей, окружающих место хирургического вмешательства облегчает колонизацию и инвазию микроорганизмов в подлежащие ткани. Нарушение кровообращения в месте хирургического разреза снижает способность тканей к адекватным воспалительным и иммунным реакциям. Поэтому инфекционные осложнения довольно часто сопровождают хирургическую патологию, а хирургические инфекции занимают одно из ведущих мест среди внутрибольничных инфекций.

Возможность развития хирургической раневой инфекции зависит от множества причин: тип раны, дренирование, длительность предоперационного периода, предоперационная подготовка операционного поля, длительность операции, наличие нелеченной трудно обнаруживаемой инфекции (синусит), асептика хирурга. Критерии, по которым оценивается риск развития раневой инфекции, включают операцию в брюшной полости, длительность операции свыше 2 ч, наличие зараженной или грязной раны по классической классификации ран, а также три заболевания и более у одного больного. Для прогнозирования вероятности инфекционных осложнений хирургической патологии R.Cruse в 1980 г. была предложена классификация хирургических процедур (табл. 40). Значительно повышает риск развития послеоперационных инфекций сопутствующая патология (особенно метаболические расстройства: сахарный диабет, ожирение, нарушения питания). Группу высокого риска составляют пациенты с различными иммунодефицитами.

Средой для роста микроорганизмов могут стать искусственные имплантаты из синтетических материалов или животных тканей. Полное отсутствие васкуляризации препятствует проникновению в них антител, фагоцитов, иммунных клеток и химиотерапевтических средств. Внутривенные и мочевые катетеры, желудочные зонды, дренажные трубки, шовный материал и другие инородные тела, временно введенные пациентам, могут быть изначально обсеменены патогенными микроорганизмами. Операционные раневые инфекции делятся на эндогенные и экзогенные, первичные и вторичные. Эндогенное инфицирование при хирургических инфекциях встречается чаще, возбудители попадают в рану с кожи в области операционного поля, вскрытых инфекционных очагов и органов, содержащих собственную микрофлору. Возбудителями являются представители микробных биоценозов воздухоносных путей, органов мочеполовой системы и ЖКТ. Поражения могут вызвать микроорганизмы, обитающие на кожных покровах и объектах окружающей среды; частоту развития подобных инфекций легко снизить адекватным применением дезинфектантов и антисептиков.

К экзогенным инфекциям относится широко распространенная группа хирургических заболеваний: фурункулы, карбункулы, абсцессы, флегмоны, гидроаденит, пиодермии, панариций, рожистое воспаление, остеомиелит и другие. Возбудители проникают в организм через трещины, царапины, ссадины, уколы, расчесы кожи, но могут быть занесены гематогенным и лимфогенным путями из очагов инфекции в других частях

тела, а также при медицинских вмешательствах (инъекция лекарственных препаратов, биопсия, забор крови для анализа и т.д.).

Таблица 40

Классификация хирургических процедур
в зависимости от риска развития раневой инфекции по P.Cruse

| Вид хирургической процедуры | Клинические примеры | Риск развития раневой инфекции |
|--|--|--------------------------------|
| «Чистые» | Эндоскопические операции, не затрагивающие воспаленные области или ткани, без вскрытия и пересечения ЖКТ, желчных путей, ротоглоточной зоны, трахеобронхального дерева, генитоуринарного тракта. Первично закрытые раны (мастэктомия, струмэктомия, грыжесечение, флебэктомия). | Менее 2% |
| «Чисто-загрязненные» (условно-контаминированные) | Хирургические вмешательства с минимальным пересечением или вскрытием ЖКТ, желчных путей, ротоглоточной зоны, трахеобронхального дерева или «чистые» процедуры, выполненные в амбулаторных условиях, повторение «чистой» процедуры в пределах 7 дней, процедуры после тупой травмы. Урогенитальные варианты проведения «чистых» операций. Операции с техникой минимального разреза. | Менее 10%. |
| «Загрязненные» (контаминированные) | «Чисто-загрязненные» процедуры, выполненные на фоне острого негнойного воспаления, операции, продолжающиеся 4 ч и более, операции по поводу проникающей травмы, операционные процедуры, вовлекающие хроническую открытую рану или язву. Операции с техникой больших разрезов. | 20% |
| «Грязные» | Операции, выполненные при наличии явной инфекции, – абсцесс, гной, некроз, дооперационная перфорация ЖКТ, желчных путей, ротоглоточной зоны, трахеобронхального дерева, операции по поводу проникающей травмы позднее 4 ч. | 40% |

Возбудителем рожистого воспаления является пиогенный стрептококк, остальные нозологические формы инфекций полиэтиологичны. Этиологическая структура раневой инфекции зависит от типа и локализации раны, времени и места инфицирования. При бытовых, производственных, боевых ранениях микроорганизмы проникают в рану с поверхности ранящего орудия, одежды, поврежденного участка кожи и органов, содержащих собственную микрофлору. Эти условно-патогенные микроорганизмы обладают низкой вирулентностью и чувствительностью к антибиотикам и антисептикам. Во время пребывания в больничном стационаре может происходить инфицирование раны другими видами возбудителей или тем же видом, но иным вариантом. Как правило, вновь попавшие в рану микроорганизмы относятся к госпитальным штаммам, устойчивым к факторам неспецифической защиты организма хозяина и антимикробным препаратам. Применение различных антисептиков для обработки операционного поля и антибиотиков широкого спектра действия для лечения и профилактики бактериальных осложнений создает предпосылки для проникновения в раневое поле высокорезистентных внутрибольничных штаммов. С одной стороны, подавление факультативной микрофлоры облегчает колонизацию тканей патогенными микроорганизмами, с другой – длительное

пребывание в стационаре приводит к замещению факультативной аутомикрофлоры множественно устойчивыми микроорганизмами.

В начальном периоде болезни инфекция чаще всего вызывается одним видом, в поздний период видовой состав возбудителей расширяется в основном за счет появления внутрибольничных штаммов грамотрицательных микроорганизмов. Хронические процессы по сравнению с острыми и открытые по сравнению с закрытыми имеют более широкий спектр возбудителей с присутствием госпитальных штаммов.

Возбудителями гнойно-воспалительных процессов при ранениях кожи и мягких тканей на первом этапе являются золотистый и эпидермальный стафилококки, реже – пиогенный стрептококк, протей, синегнойная палочка, энтеробактерии, бактероиды. В этих случаях в ране нередко обнаруживаются монопопуляции. На последующих этапах возрастает процент смешанных инфекций, причем частыми компонентами микробных ассоциаций становятся кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактер, протей, синегнойная палочка, аспорогенные анаэробы. При этом происходит смена чувствительных к антибиотикам и антисептикам бактерий на полирезистентные.

При ранениях промежности, малого таза и брюшной полости с повреждениями внутренних органов раневые инфекции вызывают бактероиды, энтеробактерии, псевдомонады и их ассоциации.

Чаще всего возбудителями хирургических инфекций являются стафилококки. Стафилококковые инфекции носят выраженный нозокомиальный характер из-за высокого носительства среди больничного персонала. Основными возбудителями являются коагулаза-отрицательные штаммы *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*.

Осложнения хирургических вмешательств, вызванные грамотрицательными бактериями наблюдаются чаще всего у ослабленных пожилых пациентов. Основные возбудители – *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.*; часто наблюдают микст-инфекции совместно с пептострептококками и *Bacteroides fragilis*.

Инфекции, вызванные стрептококками группы А, могут быть эндо- и экзогенными. β-гемолитические *Streptococcus pyogenes* выделяют с кожных покровов и носоглотки носителей. Стрептококки группы А часто обнаруживают на различных объектах, в воздухе и пыли медицинских учреждений. Хирургические инфекции могут также вызывать энтерококки, микроаэрофильные стрептококки, пептострептококки и другие анаэробные стрептококки. Обычно энтерококки (чаще *Enterococcus faecalis*) выделяют в ассоциациях с энтеробактериями, микроаэрофильные стрептококки – со *S. aureus* и *Proteus spp.*

Загрязнение ран землей или фекалиями может привести к развитию мионекроза и клостридиальных целлюлитов. Наибольшую опасность представляет инфицирование различными видами *Clostridium*, особенно *C. perfringens*.

Хирургические инфекции могут также вызывать *Mycobacterium tuberculosis* (после операций на тканях, поражённых туберкулёзным процессом), актиномицеты (после хирургических вмешательств на полости рта, пищеводе, желудке, органах грудной клетке, половых органах, толстой кишке) и коринебактерии.

В зависимости от локализации возбудителя в организме хирургические инфекции подразделяют на:

- локальные, обусловленные обсеменением операционной раны и приводящие к развитию местных гнойных инфекций;
- системные поражения, характеризующиеся развитием септицемии.

К локальным хирургическим инфекциям относятся раневые инфекции и абсцессы. Значительное обсеменение раны проявляется обильным ростом бактерий и грибов на раневой поверхности и перевязочном материале. Обсеменение не всегда ведёт к развитию инфекции, но его необходимо рассматривать как фактор риска. Появление признаков воспаления в ране указывает на инфекционный процесс и предвещает появление гнойного

отделяемого. В зависимости от выраженности микробной загрязненности раны подразделяют на четыре категории:

- чистые раны – непроникающие ранения груди и живота, нанесённые в асептических условиях или без признаков воспаления;
- условно контаминированные раны – поражения с вовлечением мышечной стенки полых органов (разрезы, наносимые при вмешательствах на воздухоносных путях и органах ЖКТ) без значительного обсеменения факультативной микрофлорой;
- инфицированные (контаминированные) раны – поражения с острыми воспалительными реакциями тканей, значительным обсеменением из полых мышечных органов, но без гнойного отделяемого;
- гнойные раны характеризуются наличием обильного гнойного отделяемого, к ним относят раны, возникающие при перфорации органов либо в очагах хронического воспаления, например изъязвления пролежней.

Ожоговая инфекция во многом близка к раневой. Инфицирование раны сразу после ожога происходит с неповрежденных участков кожи или слизистой оболочки, с одежды, из воздуха и других объектов внешней среды. В стационаре внебольничная микрофлора заменяется больничными экovarями. Возбудителями ожоговой инфекции являются стафилококки, пиогенный стрептококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, энтеробактерии. При глубоких ожогах – анаэробные бактерии. Для ожоговой инфекции характерны частое присутствие в ране нескольких видов микроорганизмов, выраженная гетерогенность их популяций, высокая устойчивость к антимикробным препаратам, постоянное изменение видового и вариантного состава возбудителей. Ожоговая инфекция нередко осложняется сепсисом с высокой летальностью.

Первично закрытые процессы обычно вызываются однородной по своим признакам популяцией одного вида, чаще представителями микрофлоры кожи самого организма. После спонтанного или хирургического вскрытия часто происходит суперинфекция больничными экovarями того же вида или вторичная инфекция другими видами, чаще грамотрицательными бактериями (кишечной палочкой, протеем, синегнойными бактериями). Постинъекционные абсцессы и флегмоны вызываются госпитальными штаммами тех же видов, что и послеоперационные инфекции.

Гнойный медиастенит чаще является осложнением оперативных вмешательств на сердце и легких. Он вызывается анаэробными стрептококками и больничными экovarями стафилококков. Гнойный перикардит вызывают золотистый стафилококк, пиогенный и анаэробные стрептококки. Гнойный перитонит возникает в результате нарушений проницаемости органов брюшной полости при заносе микроорганизмов гематогенным и лимфогенным путями из других органов больного, а также во время оперативных вмешательств и при ранениях. Возбудителями перитонита при эндогенной инфекции являются ассоциации кишечной палочки, бактероидов, протеев, энтеробактера, клебсиелл, фекального энтерококка, часто со стафилококком. Послеоперационный перитонит вызывают больничные экovarы стафилококков, кишечной палочки и других грамотрицательных бактерий. Омфалит развивается обычно в первые 10 сут. после рождения ребенка в результате инфицирования пупочной ранки эпидермальным стафилококком, также синегнойной и кишечной палочками.

Абсцессы – форма локальных инфекций кожи и мягких тканей, развивающихся после травм, гематогенного или лимфогенного заноса возбудителей либо после хирургических вмешательств. Абсцессы характеризуются локальным скоплением гнойного экссудата. При прогрессировании процесса могут образовываться дренирующие свищи.

Системные инфекции чаще всего возникают вследствие диссеминирования возбудителя гематогенным путем. В зависимости от возбудителя поражения делят на бактериальные, грибковые и вирусные.

Бактериемии и септицемии могут развиваться в результате занесения возбудителей с загрязнённым операционным инструментарием или диссеминирования их из раны или абсцесса. Фунгемии, как осложнения операционных вмешательств, наблюдают относительно редко, обычно на фоне нарушениях клеточных иммунных реакций, но их возникновение часто приводит к летальному исходу. Основные возбудители – грибки рода *Candida* (особенно *C. albicans*). Как правило, генерализованные поражения развиваются из эндогенного источника; возбудители также могут попадать в кровоток через контаминированный инструментарий либо из колоний, образовавшихся на введённых катетерах. Кандидемии чаще поражают хирургических больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Дополнительными факторами риска являются сахарный диабет, множественные травмы внутренних органов, обширные ожоги, применение антибактериальных препаратов, к которым *Candida* резистентна (особенно цефалоспоринов). Кандидемии сопровождаются высокой летальностью, особенно с присоединением эндофтальмита (до 80%). Вирусемии обычно диагностируют на основе клинической симптоматики после исключения возможных бактериальных и грибковых инфекций. Этиология большинства вирусемий остаётся неустановленной.

Основными методами микробиологической диагностики хирургических инфекций являются бактериоскопический и бактериологический. Материалом для исследования являются раневое отделяемое, кусочки тканей, экссудат, содержимое абсцесса, кровь. Раневое отделяемое берут стерильными ватными тампонами из глубины раны до обработки ее антисептическими растворами. При наличии в ране дренажа отделяемое берут стерильным шприцем в стерильную пробирку. При взятии кусочков ткани, их помещают в стерильные емкости, содержащие небольшое количество стерильного физраствора. При исследовании язвы или узелкового утолщения пораженную область кожи дезинфицируют, удаляют поверхностный слой и делают соскоб со дна язвы или узелкового утолщения. Если имеется экссудат, его собирают шприцем или стерильным тампоном.

Материал немедленно доставляют в лабораторию. Из материала готовят мазки для микроскопии и проводят посев на питательные среды.

С очищенной раневой поверхности готовят мазки-отпечатки, фиксируют, окрашивают по Романовскому-Гимзе и микроскопируют. Мазки готовят также с тампонов, окрашивают их по Граму и микроскопируют, отмечают морфологию и количество микроорганизмов. Для предварительного диагноза используют иммунофлюоресцентный метод.

Посев раневого отделяемого непосредственно с тампона проводят на кровяной агар, в сахарный бульон и в среду для анаэробов (тиогликолевый бульон). Из жидких проб исследуемого материала (пунктат, гной) готовят десятикратные разведения (до 10^{-5}) в физиологическом растворе и из каждого разведения делают высев по 0,1 мл на кровяной агар, в среду Эндо, ЖСА. Кусочки тканей взвешивают, измельчают в стерильной ступке с питательным бульоном, затем делают десятикратные разведения (до 10^{-5}) в физиологическом растворе и из каждого разведения делают высев по 0,1 мл на плотные питательные среды. Посевы инкубируют в аэробных и анаэробных условиях, просматривая ежедневно.

При появлении роста в жидких питательных средах готовят мазки, окрашивают их по Граму, микроскопируют, делают высев на соответствующие питательные среды для выделения чистой культуры.

При появлении роста на плотной питательной среде изучают культуральные свойства. Делают количественную оценку роста, подсчитывают число выросших колоний и пересчитывают на 1 мл исследуемого материала (1 г ткани). В случае выявления колоний различных видов подсчитывают число колоний каждого вида, выявляют ведущий вид в ассоциации. По 2-3 колонии каждого типа отсевают на соответствующие

питательные среды для дальнейшей идентификации. Выделенную с плотной среды чистую культуру идентифицируют и определяют чувствительность к антибиотикам.

Отрицательный результат исследования выдают через 7 сут. при отсутствии роста на всех питательных средах.

При исследовании экссудата прозрачную жидкость центрифугируют, осадок используют для посева и приготовления мазка. При гнойном характере экссудата готовят тонкие мазки для микроскопии без предварительного центрифугирования. Посев проб проводят на кровяной агар, сахарный бульон, среду для анаэробов. Кроме того, используют специальные питательные среды в зависимости от характера выпота. Плевральный выпот чаще всего наблюдается у больных с туберкулезом легких, поэтому после центрифугирования осадок дополнительно засевают на среды для культивирования туберкулезной палочки.

При хронических воспалительных процессах, когда выявляются ассоциации бактерий, важна количественная оценка различных видов. Ведущее значение в течение раневого процесса следует отдавать видам, количественно преобладающим в данном биоценозе.

Заключение о возбудителе дается на основании количественных критериев. В случае выделения монокультуры из закрытых гнойных очагов этиологически значимыми являются 10^4 КОЕ/мл, при открытых процессах – 10^5 КОЕ/мл. В тех случаях, когда выделено два или более видов, ставится диагноз микстинфекции. Рекомендуется бактериологические исследования повторять через каждые 5-7 дней, поскольку состав возбудителей в течение инфекции может измениться.

При неясных или отрицательных результатах бактериологического исследования определяют нарастание титра антител к доминирующей аутокультуре или диагностикумам, из видов которых преимущественно встречаются при определенных нозологических формах болезни.

Для предупреждения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств используется предоперационная антибиотикопрофилактика. Антибиотикопрофилактика проводится при следующих видах хирургических процедур: кардиоторакальная хирургия, абдоминальная хирургия, хирургия головы и шеи, нейрохирургия, акушерские и гинекологические операции, ортопедия, урология, сосудистая хирургия. Антибиотикопрофилактика при «грязных» операциях является обязательной и классифицируется как лечение предполагаемой инфекции.

РАЗДЕЛ 7. МИКРООРГАНИЗМЫ ПОЛОСТИ РТА И ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИМИ ИНФЕКЦИИ

Микрофлора полости рта

Полость рта человека является местом обитания самых разнообразных микроорганизмов, формирующих нормальную микрофлору. Обилие питательных веществ, постоянная влажность и температура, оптимальное значение рН создают благоприятные условия для адгезии, колонизации и размножения различных видов микроорганизмов.

Своеобразием и особенностью полости рта является то, что, во-первых, через нее и с ее помощью осуществляются две жизненно важные функции организма человека – дыхание и питание, и, во-вторых, то, что она постоянно находится в контакте с внешней средой. Микроорганизмы полости рта находятся под постоянным двойным влиянием – воздействием организма с одной стороны, и внешней среды – с другой. Одним из наиболее информативных показателей состояния полости рта является состав и количество микрофлоры. Полость рта, ее слизистая оболочка и лимфоидный аппарат играют уникальную роль во взаимодействии организма с окружающим его миром микробов, между которыми сформировались в процессе эволюции сложные и противоречивые отношения. Роль микроорганизмов не однозначна: с одной стороны, они участвуют в переваривании пищи, оказывают большое позитивное влияние на иммунную систему, являются мощными антагонистами патогенной флоры; с другой стороны, они являются возбудителями и главными виновниками основных стоматологических заболеваний.

В полости рта находится больше различных видов бактерий, чем в остальных отделах желудочно-кишечного тракта, и это количество, по данным разных авторов, составляет от 160 до 300 видов. Количество микроорганизмов изменяется в сложившейся экосистеме в зависимости от времени суток, года и т. д. Видовое представительство остается у конкретного индивидуума постоянным в течение жизни, то на протяжении длительного периода. Состав постоянной микрофлоры зависит от слюноотделения, консистенции и характера пищи, а также от гигиенического содержания полости рта, состояния тканей и органов полости рта и наличия соматических заболеваний. Расстройства слюноотделения, жевания и глотания всегда приводят к нарастанию количества микроорганизмов в полости рта. Различные аномалии и дефекты, затрудняющие вымывание микроорганизмов током слюны (кариозные поражения, некачественные зубные протезы и др.), так же способствуют увеличению их количества в полости рта.

Микрофлора полости рта крайне разнообразна и включает бактерии, спирохеты, актиномицеты, микоплазмы, грибки, простейшие, вирусы. При этом значительную часть микроорганизмов полости рта взрослых людей составляют анаэробные виды. По данным разных авторов, содержание бактерий в ротовой жидкости колеблется от 43 млн до 5,5 млрд в 1 мл. Микробная же концентрация в десневой бороздке в 100 раз выше – примерно 200 млрд микробных клеток в 1 г пробы (в которой около 80% воды).

В здоровом организме постоянная микрофлора выполняет функцию биологического барьера, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов, поступающих из внешней среды, она участвует в самоочищении полости рта, является постоянным стимулятором местного иммунитета. Стойкие изменения состава и свойств микрофлоры, обусловленные снижением резистентности организма и слизистой оболочки полости рта, а также некоторыми лечебными мероприятиями (лучевая терапия, прием антибиотиков, иммуномодуляторов и др.), могут приводить к возникновению различных заболеваний полости рта, возбудителями которых бывают как патогенные микроорганизмы, попадающие извне, так и условно-патогенные представители постоянной микрофлоры ротовой полости.

Характеристика основных биотопов полости рта

Совокупность представителей различных таксономических групп микробов, населяющих полость рта, вступающих в биохимические, иммунологические и прочие взаимодействия с макроорганизмом, называют микробиоценозом полости рта.

В настоящее время в качестве основополагающего критерия классификации нормальной микрофлоры используется фактор постоянного или периодического присутствия бактерий в том или ином биотопе. В этом случае микрофлору полости рта принято делить на:

- индигенную (резидентную, облигатную, аутохтонную),
- транзиторную (факультативную, аллохтонную, остаточную).

К первой группе относят микробы, максимально приспособленные к существованию в условиях макроорганизма и поэтому присутствующие в данном биотопе постоянно. Они содержатся в довольно высоких концентрациях, выполняют определённые функции и играют существенную роль в активации метаболических процессов организма хозяина.

Вторую группу составляют микроорганизмы, которые не способны к длительному существованию в организме человека и поэтому являются необязательными компонентами микробиоценоза полости рта. Частота их встречаемости и концентрация в данном биотопе определяется поступлением микробов из окружающей среды и состоянием иммунной системы организма хозяина. При этом их содержание и удельный вес у здоровых людей не превышает аналогичные показатели индигенных микроорганизмов.

Полость рта, как экологическую нишу, можно разделить на несколько более мелких, но достаточно отличных друг от друга по составу микрофлоры, биотопов:

1. слизистая оболочка полости рта;
2. протоки слюнных желёз с находящимися в них слюной;
3. десневая жидкость и зона десневого желобка;
4. ротовая жидкость;
5. зубной налёт или зубная бляшка.

Слизистая оболочка полости рта – наиболее обширный по площади и разнообразный по условиям обитания биотоп. Микрофлора существенно отличается на разных его участках. На поверхности слизистой оболочки вегетирует преимущественно грамотрицательная анаэробная и факультативно-анаэробная флора, а также микроаэрофильные стрептококки. В подъязычной области, на внутренней поверхности щёк, в складках и криптах слизистой оболочки полости рта обычно преобладают облигатно анаэробные виды: вейллонеллы, пептострептококки, лактобактерии, а также стрептококки (*S. oralis*, *S. mitis*). Другие микроаэрофильные стрептококки (*S. salivarius*) обычно колонизируют спинку языка. На слизистой оболочке твёрдого и мягкого нёба, нёбных дужках и миндалинах в большом количестве встречаются разнообразные стрептококки, коринебактерии, нейссерии, гемофильные палочки, псевдомонады, а также дрожжеподобные грибы и нокардии.

Протоки слюнных желёз – один из наименее изученных биотопов. Считается, что из-за высокой бактерицидной активности слюны протоки желёз здорового человека практически стерильны. Однако допускается наличие незначительного количества бактерий, преимущественно относящихся к облигатно анаэробным видам (вейллонеллы).

Десневая жидкость и десневой желобок. Десневая жидкость представляет собой транссудат, который секретируется в области десневого желобка и практически сразу контаминирована микрофлорой слизистой десны и ротовой жидкости. В данном биотопе преобладают нитевидные и извитые виды бактерий: фузобактерии, лептотрихии, актиномицеты, спириллы, кампилобактеры и спирохеты. Это основное место обитания бактериоидов. Также здесь встречаются простейшие, дрожжеподобные грибки и микоплазмы.

Концентрация перечисленных микроорганизмов в десневой жидкости резко увеличивается при формировании патологического пародонтального кармана. Задержка пищи и тканевого детрита в кармане нарушает циркуляцию жидкости и ведет к резкому падению окислительно-восстановительного потенциала, в результате чего создаются оптимальные условия для размножения облигатно анаэробной флоры. В первую очередь бактериоидов, которым отводят решающую роль в возникновении и прогрессировании заболеваний пародонта.

Ротовая жидкость представляет собой важнейший биотоп полости рта, т.к. через неё осуществляется взаимодействие между всеми биотопами полости рта и регуляция микрофлоры со стороны макроорганизма. Основой ротовой жидкости является слюна, секретлируемая из протоков слюнных желёз. В ротовую жидкость постоянно поступают микробы, размножающиеся на слизистой оболочке полости рта, в десневом желобке, карманах, складках слизистой и в зубной бляшке (налёте). В ротовой жидкости они долго сохраняют жизнеспособность, а многие виды, особенно те, которые не имеют факторов адгезии к слизистой или эмали, активно размножаются. В ротовой жидкости в значительном количестве содержатся микроаэрофильные *S. salivarius*, вейллонеллы, а также факультативно-анаэробные стрептококки и микоплазмы. Кроме того, встречаются подвижные виды – вибрионы, спириллы и спирохеты.

Зубной налёт и зубная бляшка представляет собой наиболее сложный и многокомпонентный биотоп, формирующийся на поверхности зуба. Считается, что до 90% всей микрофлоры полости рта сосредоточено в зубном налёте. Здесь определяются практически все представители микробной флоры ротовой полости. В формировании данного биотопа большую роль играют индивидуальные особенности макроорганизма (диета, образ жизни, профессиональные вредности и т.д.), которые могут варьировать в течение всей жизни, а также климато-экологические воздействия. Количественные и качественные нарушения в составе симбионтов данного биотопа, нарушения их взаимодействия с макроорганизмом играют важную роль в возникновении кариеса зубов и заболеваний пародонта.

Формирование микробиоценоза полости рта

В норме плод стерилен. Первые микробы начинают появляться в организме ребёнка при прохождении родовых путей матери. С этого момента начинается, так называемая, первичная микробная колонизация организма. Уже в первые 6–8 ч после рождения наблюдается быстрое увеличение количества бактерий в полости рта. В этот период ротовую полость ребёнка колонизируют аэробные и факультативно-анаэробные виды – дифтероиды, нейссерии, сарцины, лактобактерии, стафило- и стрептококки, облигатно-анаэробные виды отсутствуют.

Максимум разнообразия микрофлора достигает на 2–4 мес. жизни ребёнка. В этот период в полости рта выявляется значительное количество нейссерий, гемофильных палочек, микроаэрофильных стрептококков, особенно *S. salivarius*, дрожжей и дрожжеподобных грибов. В складках и лакунах слизистой оболочки появляются облигатные анаэробы – вейллонеллы и некоторые фузобактерии.

Важным этапом в динамике формирования микробиоценоза полости рта ребёнка является прорезывание зубов. С появлением зубов создаются условия для роста облигатно анаэробных видов и бактерий, обладающих высокими адгезивными свойствами по отношению к эмали зуба (микроаэрофильные стрептококки *S. mutans* и *S. sanguis*, актиномицеты). Одновременно происходит распределение микроорганизмов и «заселение» ими полости рта в соответствии с особенностями анатомического строения определенных регионов. При этом образуются многочисленные микросистемы с относительно стабильными микробными популяциями.

У детей дошкольного возраста микрофлора слизистой оболочки полости рта и десневого желобка уже напоминает микрофлору взрослых и включает лептотрихии,

бифидобактерии, пептострептококки, фузобактерии и спираиллы. У большинства здоровых детей отсутствуют бактероиды, спирохеты и простейшие.

В период полового созревания в составе микробиоценоза определяются практически все виды микроорганизмов, характерные для взрослого организма. На фоне изменения гормонального фона появляются бактероиды, простейшие и спирохеты.

Формирование микробиоценоза полости рта представляет собой многоступенчатый процесс взаимодействия различных его составляющих. Колонизация полости рта микробами зависит от их способности прилипать к различным поверхностям, прежде всего – к эпителию и эмали. Даже близкородственные микроорганизмы нередко обладают принципиально разными адгезивными свойствами. Например, *S. mutans* обладает выраженным тропизмом к эмали зуба, тогда как представитель того же рода *S. salivarius* – к сосочковому слою языка и эпителию полости рта. Микроорганизмы со слабой адгезией к эмали или эпителию могут задерживаться механически – в ямках и фиссурах зубов, лакунах слизистой оболочки, десневом желобке и патологических образованиях (кариозные полости, пародонтальный карман).

Естественной формой существования в природе любых микроорганизмов является микроколонии, фиксированные к различным поверхностям. Закрепившись, микроорганизмы продуцируют экзополисахариды, обволакивающие микробную клетку, внутри которых происходит деление клеток, и осуществляются межклеточные взаимодействия. Биопленка, покрывающая слизистые человека и животных, состоит из экзополисахаридов микробного происхождения, из микроколоний бактерий и муцина, продуцируемого бокаловидными клетками. Показано, что адгезивные свойства индигенной микрофлоры к определённым биологическим субстратам является селекционным фактором. Своеобразие рецепторов детерминруется генетически у каждого индивидуума. Будучи в составе биоплёнки, микроорганизмы, составляющие резидентную флору, в десятки и сотни раз более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов по сравнению с находящимися в свободноплавающем состоянии.

Основные представители микробиоценоза полости рта

Стрептококки полости рта. Относятся к семейству Streptococcaceae, роду Streptococcus. Наиболее значительной группой стрептококков полости рта следует считать микроаэрофильные альфа-гемолитические (зеленящие) стрептококки и негемолитические формы.

Основная масса грамположительных кокков полости рта представлена гетерогенной группой маловирулентных зеленящих стрептококков, которые принимают активное участие в процессах, приводящих к поражениям твердых тканей зуба и пародонта. В эту группу входят: *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. salivarium*. Содержание этих микроорганизмов в слюне может достигать 5 млрд. КОЕ на 1 мл. Все виды зеленящих стрептококков встречаются в полости рта в различных количественных соотношениях, которые зависят от диеты, гигиены полости рта и т.д.

Стрептококки отличаются друг от друга способностью ферментировать углеводы и образовывать пероксид водорода. Сдвиг pH в кислую сторону приводит к декальцинации зубной эмали, поэтому считается, что именно стрептококки играют ведущую роль в патогенезе кариеса зубов. Важна также способность стрептококков синтезировать из сахарозы полисахариды. При этом глюкозная часть молекулы превращается в глюкан, декстран, а фруктозная часть – в леван. Нерастворимый декстран способствует образованию зубных бляшек, т.к. способствует прикреплению бактерий к поверхности зубов, растворимый глюкан и леван могут служить источниками дальнейшего кислотообразования даже при отсутствии поступления углеводов извне.

Стрептококки сбраживают углеводы по типу молочнокислого брожения с образованием значительного количества молочной кислоты и других органических

кислот. Кислоты, образующиеся в результате жизнедеятельности стрептококков, подавляют рост некоторых гнилостных микроорганизмов, стафилококков, кишечной палочки, брюшнотифозных и дизентерийных палочек, попадающих в полость рта из внешней среды.

Пептококки – облигатно-анаэробные кокки, которые включают два рода: *Peptostreptococcus* и *Peptococcus*.

Род *Peptococcus* образуют неподвижные грамположительные, сферические клетки размером 0,3–1,2 мкм, в мазках располагаются парами, тетрадами, беспорядочными скоплениями или короткими цепочками. Хемоорганотрофы, нуждаются в обогащенных питательных средах. На кровяном агаре при температуре 37⁰ С образуют черные колонии.

Род *Peptostreptococcus* представлен неподвижными грамположительными кокками и коккобациллами размером 0,5–1,2 мкм, на кровяном агаре образуют мелкие, выпуклые, блестящие прозрачные или мутные колонии, появляющиеся через 48 ч. Типичный представитель – *Peptostreptococcus anaerobius* – часто и в больших количествах определяется в содержимом пародонтальных карманов, гнойном экссудате, при различных видах одонтогенной инфекции

Сахаролитическая активность пептококков слабо выражена, однако они активно разлагают пептоны и аминокислоты. Обладают высокими адгезивными свойствами по отношению к эпителию и эмали зуба, а также выраженной способностью к агрегации с другими бактериями полости рта, в частности, с бактериоидами и фузобактериями, что способствует формированию ассоциаций этих групп микроорганизмов при развитии гнойно-воспалительных процессов. Чаше встречаются в ассоциациях с фузобактериями и спирохетами при кариесе, пульпите, пародонтите, абсцессах челюстно-лицевой области.

Вейллонеллы. Грамотрицательные анаэробные кокки представлены родом *Veillonella*.

Они являются постоянными обитателями полости рта человека и животных. Концентрация вейллонелл в слюне приблизительно такая же, как зелениющих стрептококков.

В мазке из чистой культуры они имеют вид сферических диполококков, располагающихся скоплениями в виде гроздьев или короткими цепочками. Изолированные колонии вейллонелл на лактат-агаре имеют 1–3 см в диаметре, гладкие, выпуклые, чечевицеобразной, ромбовидной или сердечной формы, опаловые, желто-белые, мягкие по консистенции. Оптимальная температура для их роста 30–37⁰ С.

В полости рта встречаются представители двух видов вейллонелл (*V. parvula*, *V. alcalescens*), которые населяют слизистую оболочку полости рта, неба и являются доминирующими в слюне и протоках слюнных желез.

Вейллонеллы не обладают сахаролитическими свойствами в отношении моно- и дисахаридов, но хорошо ферментируют уксусную, пировиноградную и молочную кислоты, поэтому играют важную роль в полости рта, нейтрализуя кислые продукты метаболизма других бактерий. Это позволяет рассматривать вейллонеллы как антагонистов кариесогенных стрептококков и важнейший фактор резистентности слизистой оболочки полости рта.

Патогенная роль вейллонелл в развитии воспалительных процессов полости рта не доказана, хотя они нередко выделяются из гнойного экссудата в ассоциации с другими анаэробными бактериями.

Лактобактерии. Представители рода *Lactobacterium* (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. buchneri*) составляют важную, хотя и малочисленную группу резидентов полости рта. Количество лактобактерий в слюне взрослых колеблется от единичных до 100 тыс. КОЕ в одном мл (в среднем это число составляет около 70 тыс. КОЕ на 1 мл слюны). Лактобактерии являются резидентами не только полости рта, они есть в желудочно-кишечном тракте, влагалище.

Лактобактерии – грампозитивные анаэробные палочки, чаще группирующиеся в виде небольших скоплений и пакетов. На кровяном агаре формируют как большие серые S-колонии, так и мелкие колонии, окруженные зоной α -гемолиза. Лактобактерии ферментируют глюкозу, арабинозу, ксилозу, рамнозу с образованием небольших количеств молочной кислоты. Обладают довольно низкими адгезивными свойствами к эпителию слизистой и, особенно, к эмали зуба. Они представлены во всех нишах полости рта. Очень часто лактобактерии фиксируются на различных тканях, благодаря коагрегации с другими симбионтами, в частности с пептострептококками и микроаэрофильными стрептококками полости рта. В фиссурах зубов, складках слизистой лактобактерии задерживаются механически.

Лактобактерии бурно размножаются при поступлении в полость рта углеводной пищи и обильно продуцируют молочную и другие кислоты, что позволяет их рассматривать, как кариесогенный фактор. Вместе с тем, лактобактерии играют важнейшую стабилизирующую роль при формировании микробной ассоциации полости рта, так как синтезируют витамины групп В и К, необходимые для развития других бактерий и макроорганизма. Известно, что витамин К и его метаболиты являются мощными стимуляторами роста бактериоидов и фузобактерий.

Бактероиды. Представляют группу коккоподобных, овоидных или полиморфных палочковидных, грамотрицательных бактерий, которые разделены на 3 рода:

- *Porphyromonas* (представители – *P. gingivalis*, *P. endodontalis* населяют десневой желобок, зубную бляшку) – короткие палочки, неподвижные, спор не образуют. На кровяном агаре образуют коричнево-черный пигмент, инертны к углеводам. Участвуют в повреждении дентина.
- *Prevotella* (важнейший вид – *P. melaninogenica*, населяет карманы слизистой оболочки, фиссуры зуба, десневой желобок, в полости рта также встречаются *P. buccae*, *P. denticola*, *P. oralis*, *P. oris*) – полиморфные неподвижные спорнеобразующие палочки. облигатные анаэробы, на кровяном агаре образуют пигментированные колонии (от светло-коричневого до черного), проявляют умеренную сахаролитическую активность. Образуют эндотоксин и фосфолипазу А, нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток.
- *Bacteroides* (представитель - *B. fragilis* - встречается в складках слизистой у основания зубов, однако более типичен для кишечника) – палочковидные бактерии, с высокой степенью полиморфизма, морфологии варьирует от коккобациллярных до ветвящихся форм. Спор не образуют, неподвижны, облигатные анаэробы, хорошо растут на кровяном агаре и тиогликолевой среде. Образуют жемчужно-серые или белые колонии. Имеют эндотоксин.

Бактерии данной группы продуцируют различные ферменты агрессии: коллагеназу, гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, гепариназу, IgA-, IgG-, IgM-протеазы, что позволяет рассматривать их как важнейших потенциальных возбудителей одонтогенной инфекции. Бактероиды, как правило, являются доминирующей флорой в гнойном экссудате при абсцессах, флегмонах, остеомиелитах челюстно-лицевой области, содержимом пародонтального кармана при пародонтите и гингивите. В этом случае они обычно окружены выраженным капсульным слоем.

Фузобактерии. Род *Fusobacterium* включает полиморфные удлиненные грамотрицательные палочки, чаще с заостренными концами, нередко формирующие цепочки и нити. Спор не образуют, неподвижные. На кровяном агаре образуют мелкие выпуклые желтоватые колонии, окруженные зоной гемолиза. Находятся как на слизистой полости рта, так и в зубной бляшке.

Фузобактерии *F. necroforum*, *F. nucleatum*, *F. periodonticum* продуцируют ферменты агрессии: гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, лецитиназу, имеют эндотоксин. Наряду с бактериоидами и пептострептококками считаются основными возбудителями

разнообразных гнойно-воспалительных процессов полости рта, включая прогрессирующие язвенно-некротические фасцииты (в ассоциации с извитыми формами).

Лептотрихии. Представители рода *Leptotrichia* (*L. buccalis*) имеют вид попарно расположенных зернистых грамтрицательных палочек, часто нитевидной формы. Они не обладают протеолитическими свойствами, ферментируют глюкозу с образованием большого количества молочной кислоты, что приводит к понижению pH среды до 4,5. При заболевании пародонта их количество в полости рта возрастает.

Пропионобактерии. Полиморфные, неправильной формы палочки семейства *Propionibacteriaceae*, встречаются кокковидные и слегка ветвящиеся формы. Располагаются одиночно, короткими цепочками или небольшими скоплениями. Грамположительны, неподвижны, спор не образуют. Факультативные анаэробы, лучше растут в анаэробных условиях. При разложении глюкозы образуют пропионовую, а также уксусную кислоты. Как условно-патогенные микроорганизмы вызывают воспалительные процессы и актиномикозоподобные заболевания.

Актиномицеты. Из семейства *Actinomycetaceae* в полости рта чаще всего встречаются представители рода *Actinomyces*.

Род *Actinomyces* представлен мелкими грампозитивными палочками, имеющими тенденцию к образованию переплетающихся и ветвящихся нитей или коротких цепочек. Населяют преимущественно зубную бляшку, благодаря коагрегации с микроаэрофильными стрептококками, а также лектин-зависимой адгезии к эмали. В свою очередь являются основой для прикрепления к зубной бляшке бактерий, неспособных к непосредственной адгезии к эмали, например, фузобактерий.

Важнейшие виды актиномицетов: *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii*, *A. odontolyticus* – при ферментации углеводов образуют кислые продукты (молочная, уксусная, муравьиная, янтарная кислоты), способствующие развитию кариеса. Показана роль токсических полимеров клеточной стенки актиномицетов в патогенезе пародонтита и гингивита. Наряду с этим, актиномицеты находятся на слизистой оболочке рта, составляя строму зубного камня, и входят в состав зубного налета. Их можно обнаружить в кариозных полостях зубов, в патологических десневых карманах, в протоках слюнных желез. Актиномицеты нередко определяются при хронических неспецифических воспалительных процессах и актиномикозе мягких тканей, а также при остеомиелите челюстно-лицевой области.

В полости рта встречаются так же представители порядка *Actinomycetales* – ноккардии и ротии (*Rothia dentocariosae*), которые, обладая высокими адгезивными коагрегационными свойствами с другими микроорганизмами, способствуют формированию зубной бляшки. *Rothia dentocariosae* определяется в кариозных полостях и свищах при актиномикозе, а также неспецифических остеомиелитах челюстно-лицевой области.

Бифидобактерии (род насчитывает 11 видов, в том числе *B. bifidum*, *B. longum*, *B. brevis*) – неспорообразующие грамположительные неподвижные палочки с утолщениями на концах и разветвлением в виде букв V, X, Y; спор не образуют, являются облигатными анаэробами. Хорошо растут на мясо-пептонных сахарных средах, но нуждаются в добавлении витаминов. Образуют плотные чечевицеобразные S-колонии и «мохнатые» R-колонии.

Бифидобактерии в процессе жизнедеятельности образуют молочную и уксусную кислоту, понижают pH до 4,0–3,8; препятствуют размножению патогенной, гнилостной и газообразующей флоры. Они обладают выраженным микробным антагонизмом, сдерживают рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и препятствуют проникновению их во внутреннюю среду организма, т. к. выделяют вещества – бактериоцины, обладающие бактериостатическим действием по отношению к условно-патогенным микроорганизмам. Бактериоцины не задерживают рост резидентных бактерий.

Данные бактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины группы В (тиамин, пиридоксин, цианокоболамин), К, рибофлавин, никотиновую, фолиевую, пантотеновую кислоты, которые всасываются в кишечнике и используются макроорганизмом в метаболических процессах.

Дифтероиды. В полости рта встречаются бактерии рода *Corynebacterium*. Эта группа бактерий количественно сопоставима с вейллонеллами. Они являются грампозитивными палочками, располагающимися упорядоченно (частокол) в мазке из чистой культуры. Некоторые виды способны формировать включения – зерна волютина. Факультативно-анаэробные виды дифтероидов составляют приблизительно 13% от жизнеспособного количества резидентов со спинки языка, 15% из десневого желобка и 24% из бляшки. Облигатно анаэробные дифтероиды представлены в этих областях соответственно 8, 20 и 18%.

Дифтероиды играют главную роль в полости рта, так как синтезируют витамины, в частности, витамин К, являющийся стимулятором роста анаэробных бактерий. Редуцируя в процессе дыхания молекулярный кислород, активно содействуют развитию облигатно-анаэробной флоры в аэробных условиях.

Показана мощная иммуномодулирующая активность антигена коринебактерий на организм человека, что используется при лечении иммунодефицитов. Вместе с тем, у коринебактерий обнаружены ферменты агрессии и токсические полимеры. Дифтероиды нередко обнаруживаются в ассоциациях с возбудителями гнойного воспаления.

Нейссерии. Представители рода *Neisseria* – это грамотрицательные диплококки, обнаруживаемые в различных нишах полости рта, особенно на поверхностях, которые постоянно соприкасаются с атмосферным воздухом – спинке языка, мягком небе, эмали зубов.

Нейссерии активно редуцируют кислород и, по-видимому, играют важную роль в поддержании активности облигатно-анаэробных бактерий полости рта. Патогенная роль нейссерий не доказана, хотя они нередко выделяются из различных материалов в ассоциации с другими резидентами полости рта.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии полости рта представлены родами: *Pseudomonas*, *Bordetella*, *Haemophilus* и некоторыми другими. Среди них наиболее известные бактерии- *Pseudomonas (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, которые бурно развиваются у некоторых молодых людей, вызывая прогрессирующий гнойный ювенильный пародонтит. Их роль в развитии пародонтита у взрослых изучается.

У здоровых людей на слизистой оболочке полости рта и верхних дыхательных путей обитают мелкие грамотрицательные палочки *Haemophilus influenzae*, принадлежащие к семейству *Pasteurellaceae*. Свежевыделенные бактерии имеют капсулу, спор не образуют. *Haemophilus influenzae* обладают небольшой ферментативной активностью. Расщепляют глюкозу и сахарозу с образованием кислоты. Фактором роста для данной группы микроорганизмов является гемин, который освобождается при разрушении эритроцитов.

Вирулентные свойства *H. influenzae* связаны с капсульным полисахаридом, который защищает бактерии от фагоцитоза. Токсичность связана с эндотоксином и продукцией мембранотоксина (гемолизина). Гемофилы выделяют фермент протеазу, разрушающую sIgA. Наиболее часто возбудителя выделяют от больных хроническими бронхитами и бронхиальной астмой. Однако во многих случаях гемофильная палочка является причиной вторичных инфекций, которые возникают как осложнения на фоне основного заболевания в связи с развитием иммунодефицита.

Спирохеты. Спирохеты, обитающие в полости рта относятся к трем родам: *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*. Спирохеты вызывают патологические процессы в ассоциации с фузобактериями и вибрионами (язвенный стоматит, ангина Венсана). Много спирохет обнаруживается в пародонтальных карманах при пародонтите, в кариозных полостях и погибшей пульпе.

Трепонема полости рта представлены видами *T. macrodentium*, *T. denticola*, *T. orale*, *T. vincentii*. Они обитают в десневых карманах, отличаются друг от друга по образованию молочной, уксусной и других органических кислот и сбраживанию углеводов.

Бореллии полости рта представлены *B. buccalis* - крупными спирохетами, которые часто встречаются в ассоциациях с фузиформными бактериями. Основным местом обитания этих микроорганизмов являются десневые карманы.

В полости рта встречаются **микоплазмы** – *M. orale* трех биоваров и *M. salivarium*. Они гидролизуют аргинин, не ферментируют глюкозу и отличаются друг от друга по некоторым биохимическим признакам.

В полости рта могут обитать **простейшие**, а именно *Entamoeba gingivalis* и *Trichomonas*. Наибольшее их количество встречается в зубном налете, гнойном содержимом пародонтальных карманов при пародонтите, при гингивите и др. Они усиленно размножаются при негигиеничном содержании полости рта.

В полости рта здоровых людей в 40 - 50% случаев встречаются дрожжеподобные грибы рода **Candida** (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*). Патогенные свойства наиболее выражены у *C. albicans*. Дрожжеподобные грибы, интенсивно размножаясь, могут вызывать в организме дисбактериоз, кандидоз или местное поражение полости рта (молочницу). Эти заболевания возникают как результат бесконтрольного самолечения антибиотиками широкого спектра действия или сильными антисептиками, когда подавляются антагонисты грибов из представителей нормальной микрофлоры и усиливается рост устойчивых к большинству антибиотиков дрожжеподобных грибов.

Важнейшая функция нормальной микрофлоры – участие в кооперации с организмом хозяина по обеспечению колонизационной резистентности, под которой понимают всю совокупность защитных факторов макроорганизма, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними микроорганизмами. К таким защитным факторам относят конкурентные, антагонистические и другие особенности индигенных микроорганизмов, которые препятствуют избыточному размножению условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а также подавляют размножение гнилостной и гноеродной флоры.

Резидентные микроорганизмы полости рта могут подавлять размножение других видов и родов бактерий за счёт более высокого биологического потенциала (короткая lag-фаза, более высокая скорость размножения), конкуренции за источник питания, путём изменения pH, продукции спиртов, перекиси водорода, молочной и жирных кислот и т.д. Представители нормальной микрофлоры синтезируют лизоцим, ацидофиллин, бактериоцины, обладающие бактерицидной активностью по отношению к чужеродным микроорганизмам. Бактерии-резиденты поддерживают готовность к воспалению в слизистой оболочке и повышают готовность к иммунным реакциям.

Резистентность и иммунитет полости рта

Полость рта является одним из первых барьеров, который встречается на пути проникновения патогенной микрофлоры, основную роль в защите от патогенов выполняют неспецифические факторы. Система механизмов резистентности включает постоянно действующие факторы, направленные против любого чужеродного агента, внедрившегося в организм, независимо от его природы. Это фоновая защита организма и её активность не связана ни с моментом попадания в организм возбудителей, ни с их количеством. Неспецифическая защита полости рта представляет собой совокупность механических, химических и физиологических процессов.

Основными структурными компонентами, ответственными за резистентность, являются:

1. слизистая оболочка и подслизистый слой полости рта;
2. пелликула, эмаль и дентин зуба;

3. ротовая жидкость (слюна) с находящимися в ней клетками и многочисленными бактерицидными факторами.
4. микрофлора полости рта.

Слизистая оболочка, твёрдые ткани зуба и образующееся на его поверхности полимерное покрытие – пелликула, практически непроницаемы в норме для большинства микроорганизмов. При повреждении слизистой оболочки, нарушении целостности твёрдых тканей зуба, например, при кариесе, создаются благоприятные условия для распространения бактерий за пределы биотопа и развития воспалительного процесса.

Механическому освобождению полости рта от постоянно увеличивающейся микробной популяции способствует жевание пищи и приём жидкости. При этом значительная часть оральной микрофлоры заглатывается и перемещается в желудок, кислая среда которого неблагоприятна для жизнедеятельности многих микроорганизмов. В течение суток со слюной и пищей человек заглатывает до 1000 млрд. бактерий.

Процесс механического очищения полости рта происходит и вне приёма пищи за счёт постоянной секреции слюны слюнными железами. При нормальном состоянии полости рта скорость слюноотделения составляет до 2,5 мл/мин, значительно снижаясь в ночной период. За сутки в норме выделяется 1,5–2 л слюны. Постоянный ток слюны способствует интенсивному очищению полости рта, вымыванию из неё остатков пищи, микробной флоры, продуктов метаболизма и ферментации. Было бы некорректно рассматривать роль слюны лишь с точки зрения механического воздействия на микрофлору. С состоянием слюны тесно связаны процессы минерализации и деминерализации эмали, нормальное функционирование слизистой оболочки.

Слюна, взятая из протоков слюнных желез, в норме стерильна. При секреции в полость рта она сразу же перестаёт быть стерильной за счёт находящейся здесь микрофлоры. Её правильнее называть «ротовая жидкость». Ротовая жидкость представляет собой коллоидный раствор, построенный из мицелл фосфатов и гидрофосфатов кальция, окружённых плотными водно-белковыми оболочками. Это определяет высокую вязкость слюны. Гидрофильные оболочки поддерживают мицеллы в подвешенном состоянии и препятствуют взаимодействию друг с другом. Устойчивость мицеллы в кислой среде резко падает, что негативно сказывается на процессах адсорбции и диффузии в полости рта, и как следствие – на резистентности твёрдых тканей зуба.

Состав слюны у разных людей очень индивидуален, хотя почти 99% в её составе занимает вода и лишь 1–1,5% приходится на сухой остаток. Все факторы естественной резистентности делятся на гуморальные (молекулярные) и клеточные. К гуморальным относят лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза и другие ферменты, содержащиеся в ротовой жидкости, компоненты системы комплемента, интерферон и некоторые другие белки. К клеточным факторам относят фагоциты – макрофаги (моноциты и фибробласты) и микрофаги (гранулоциты).

Одним из важнейших молекулярных компонентов слюны является **ЛИЗОЦИМ**, который представляет собой белок, обладающий ферментативным действием (N-ацетилмурамид-гидролаза), активный в слабо кислой и нейтральной среде. Естественная функция лизоцима состоит в регулировании проницаемости мембран и тканевых барьеров путём воздействия на полисахаридные компоненты за счёт расщепления гликозидных связей. Механизм бактерицидного действия лизоцима состоит в гидролизе связей N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий, что приводит к разрушению пептидогликана клеточной стенки и последующей гибели микробной клетки. Кроме бактерицидного действия, лизоцим стимулирует фагоцитоз, нейтрализует некоторые микробные токсины, оказывает противовоспалительное действие. Основную массу лизоцима продуцируют тканевые макрофаги, а также нейтрофилы и некоторые виды бактерий.

В смешанной слюне, поступающей из различных слюнных желёз, кроме лизоцима, обнаружено около 50 ферментов, оказывающих действие на различные микроорганизмы. К наиболее изученным из них относятся лактоферрин и лактопероксидаза.

Лактоферрин – это железосвязывающий транспортный белок, который при неполной насыщенности железом угнетает рост как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, а также некоторых грибов. Лактоферрин связывает железо, необходимое для роста микроорганизмов, выделяется из гранул нейтрофилов. Его бактериостатическое действие связано со способностью конкурировать с бактериями за железо. Его роль в местном иммунитете полости рта проявляется при грудном вскармливании, когда новорожденные получают высокие концентрации этого белка в сочетании с секреторным иммуноглобулином А (sIgA).

Лактопероксидаза – термостабильный фермент, оказывающий бактерицидное действие при pH от 3 до 7, участвует в торможении адгезии *S. mutans* и *S. sanguis* к эмали зуба.

Ферменты ротовой жидкости оказывают не только разрушающее действие на патогенные микроорганизмы, но и лишают их способности прилипать к слизистой оболочке и тканям зуба, что является существенным механизмом поддержания колонизационной резистентности полости рта и организма в целом. Концентрация протеолитических ферментов повышается в очаге воспаления, а их активность возрастает при повышенной температуре и кислой pH.

В ротовой жидкости содержатся гуморальные факторы неспецифической защиты, которые не являются обязательными компонентами слюны, а их количество в слюне подвержено значительным колебаниям и зависит от возраста, характера питания, времени года и т.д. Это компоненты системы комплемента, пропердин, бета-лизины, интерфероны и др.

Фракции **комплемента** C₁-C₉ попадают в ротовую жидкость через слизистую. Известно также, что C₃ секретируется клетками слюнных желёз и лейкоцитами, находящимися в полости рта. Через C₃ за счёт липополисахаридных комплексов бактерий полости рта возможна активация системы комплемента по альтернативному пути.

Одним из наиболее мощных факторов неспецифической противовирусной резистентности является **интерферон** (IFN), представляющий собой низкомолекулярный термостабильный белок, не устойчивый к действию протеолитических ферментов. Теоретически любая клетка может синтезировать интерферон, но практически эта способность у разных клеток весьма различна. Наиболее активными продуцентами интерферонов являются лейкоциты, фибробласты и лимфоциты. В связи с этим различают α-IFN (лейкоцитарный), β-IFN (фибробластный) и γ-IFN (иммунный). Интерфероны синтезируются в клетках под воздействием вирусов, препятствуя их репродукции. Наибольший эффект антивирусного действия интерферона достигается именно в том месте и в той ткани, которая подвергается воздействию вируса. При непосредственной стимуляции локальных участков слизистой полости рта синтезируется IFN, который способен в данном месте ингибировать репродукцию вирусных частиц.

К клеточным факторам резистентности слизистой оболочки полости рта относятся лейкоциты, которые в огромном количестве (порядка нескольких миллионов в минуту) поступают в нее через десневые щели. 80% их составляют нейтрофилы и моноциты.

Фагоцитарную активность в полости рта проявляют также тканевые макрофаги слизистых оболочек и регионарных лимфоузлов, являющихся мощным защитным барьером на пути распространения микробов.

Таким образом, в полости рта постоянно действует большое количество неспецифических факторов, оказывающих механическое, химическое и биологическое воздействие на развитие в ней инфекционного очага. При этом защитная активность этих факторов является не главной их функцией, и в норме (при отсутствии инфекционной агрессии) они принимают участие в различных физиологических процессах,

происходящих в полости рта (смачивание пищи, раздробление и переваривание её твёрдых компонентов, освобождение от остатков пищи и др.)

Наряду с разнообразными факторами неспецифической резистентности в слизистой оболочке полости рта определяются практически все основные популяции иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки. В ротовой жидкости и секретах обнаруживаются иммуноглобулины различных классов и медиаторы иммунного ответа – интерлейкины. Все эти факторы, как известно, отвечают за реализацию иммунологической реактивности организма.

Иммунологическая резистентность (иммунитет) – это комплекс биологических механизмов, направленных на сохранение постоянства внутренней среды организма, с помощью которых происходит распознавание и элиминация генетически чужеродного.

На уровне слизистой оболочки, подслизистого слоя полости рта и лимфоидного аппарата челюстно-лицевой области в той или иной степени реализуются все стадии и механизмы иммунного ответа.

Процессинг и презентация антигена осуществляется фагоцитирующими клетками полости рта, прежде всего, макрофагами-моноцитами, благодаря наличию у них ферментов, расщепляющих крупные белково-полисахаридные молекулы на отдельные фрагменты, несущие специфические антигенные детерминанты – эпитопы. Эпитопы фиксируются на МНС 2 класса, синтезируемых в этих клетках, и выводятся на мембрану макрофага. В нормальной ткани десны число макрофагов составляет около 2% всех клеток, а в десневой жидкости - достигает 18%.

Антигенраспознающая функция, с которой начинается стадия иммунорегуляции, реализуется за счёт специфических рецепторов к антигену, которые есть у Т-хелперов и других лимфоидных клеток, находящихся на слизистой и в подслизистом слое полости рта. Со слизистыми оболочками полости рта связана лимфоидная ткань (MALT) или мукоз-ассоциированная лимфоидная ткань, в которой различают структурированную и диффузную составляющие. Первая включает в себя единичные некапсулированные фолликулы, а также такие организованные формирования, как миндалины. Вторая составляющая представлена единичными клетками, инфильтрирующими эпителиальные пласты слизистых оболочек (Т-лимфоциты) и собственную пластинку (lamina propria), а также подслизистый слой (преимущественно В-лимфоциты).

Миндалины (глоточные и нёбные) представляют собой скопления лимфоидной ткани между слизистой оболочкой, формирующей крипты, и соединительнотканым слоем, который служит источником кровоснабжения миндалин. Лимфоциты в миндалинах находятся в фолликулах и межфолликулярном пространстве. Здесь преобладают В-лимфоциты, несущие в качестве рецептора sIgM.

Диффузная лимфоидная ткань слизистой оболочки представлена лимфоцитами собственной пластинки (lamina propria) и межэпителиальными лимфоцитами. Лимфоциты собственной пластинки на 80% представлены В-клеткам, несущими на поверхности sIgM, а также плазматическими, которые в своей цитоплазме содержат IgA. Межэпителиальные лимфоциты – это почти исключительно Т-клетки, основная масса которых в условиях антигенной стимуляции дифференцируется в направлении Th2-лимфоцитов и обеспечивает развитие гуморального иммунного ответа.

В слизистых оболочках содержатся нелимфоидные клетки, выполняющих иммунологические функции. Дендритные клетки слизистых оболочек обладают выраженной способностью связывать антиген, но низкой способностью представлять его Т-лимфоцитам. Активация этих клеток происходит или после миграции в лимфатические узлы, или местно в условиях воспаления.

Особенности гуморальный иммунного ответа в слизистых оболочках обусловлены клеточным составом и организацией. В подслизистом слое и собственной пластинке слизистых оболочек существуют оптимальные условия для IgA-ответа, т.к. среди антителообразующих клеток, секретирующих IgA - 80% продуцентов.

В полости рта первичный контакт с антигеном, его обработка и активация В-лимфоцитов происходят в организованных структурах (миндалинах). Здесь антиген распознают В-лимфоциты. В результате взаимодействия с Th2-лимфоцитами В-лимфоциты трансформируются в бласты и поступают в рециркуляцию. В-бласты попадают в региональный лимфатический узел, где испытывают дополнительное стимулирующее действие со стороны Th2-клеток, и вновь оказываются в рециркуляции. Активированные Th2-лимфоциты слизистых оболочек секретируют ИЛ-4, 5 и 6. ИЛ-5 поддерживает пролиферацию и дифференцировку преимущественно IgA-продуцирующих клеток. Достигнув собственной пластинки, В-клетки созревают здесь до стадии плазмочитов и секретируют IgA – мономерные и димерные. Мономеры IgA поступают в кровотоки и становятся сывороточными иммуноглобулинами А. Димеры взаимодействуют с рецепторами эпителиоцитов слизистого слоя и, связав его, проникают внутрь этих клеток. Здесь рецептор подвергается частичной деградации, в результате которой в составе молекулы IgA остаётся фрагмент рецептора – секреторный компонент. В таком виде секреторный IgA (sIgA) выделяется на поверхность слизистой оболочки. Здесь sIgA взаимодействует с антигенами и несущими их микроорганизмами. sIgA связывает антигены на поверхности слизистых оболочек и обеспечивает активацию комплемента по классическому пути, подавляет адгезию бактерий, нейтрализует вирусы и препятствует всасыванию антигенов через слизистую оболочку полости рта (рис. 17).

sIgA характеризуется повышенной устойчивостью к действию протеолитических ферментов, содержащихся в секретах, а его концентрация в слюне в 1000 раз выше, чем в сыворотке крови. Помимо sIgA свою активность в слюне могут сохранять и иммуноглобулины других классов (G и M), которые являются дополнительными специфическими антибактериальными и противовирусными защитными факторами. Однако основную защитную функцию выполняет sIgA, активность которого на слизистых оболочках в 10 раз превышает активность IgG.

Кроме того, считается, что В-лимфоциты, происходящие из одного отдела пищеварительного тракта, могут выполнять свои функции в других его отделах (хоминг-эффект), а также слизистых оболочках других органов (в связи с этим говорят о «солидарности» слизистых оболочек).

Иммунологическая память реализуется за счёт коротко- и долгоживущих субпопуляций Т- и В-клеток памяти, которые находятся в тканях десны и пародонта, в лимфоузлах челюстно-лицевой области. Наличие данных клеток обеспечивает быстрое развитие вторичного иммунного ответа по гуморальному типу в слизистой оболочке. При повторном контакте с антигеном В-клетки памяти быстро поступают в собственную пластинку, где превращаются в плазмочиты и начинают секретировать IgA.

Роль микробов в развитии кариеса зубов

Наиболее важным и частым заболеванием зубов является кариес, который служит, в свою очередь, причиной множества осложнений. Кариес зубов – самый распространенный в медицине диагноз. *Кариес зубов* – это заболевание эмали, дентина и цемента, хроническое воспаление, ведущее к ацидозу, деминерализации и протеолизу твердых тканей зуба, затем – к формированию в них полостей.

Кариес чаще поражает: зубы верхней челюсти; моляры и премоляры; жевательные поверхности; эмаль, затем дентин.

Кариес – проблема эндэкологии полости рта, результат сочетанного влияния множества причинных факторов (генетические особенности, обусловленное ими своеобразие реактивности, включая иммунобиологические факторы ротовой полости, особенности слюны, зубного налета, условия, связанные с характером питания, поведением, гигиеническими навыками и привычками ухода за полостью рта).

Наличие назубных отложений небезразлично для состояния твердых тканей зубов и пародонта. Колонизация бактерий на поверхности зуба является главным фактором,

определяющим возникновение и развитие кариеса зубов. Чаще всего зубные отложения располагается над десной, в пришеечной области, в фиссурах, где раньше всего возникает и диагностируется кариес. Различные виды микроорганизмов, присутствующие в зубном налете и биопленке, участвуют в развитии кариеса зубов на разных этапах.

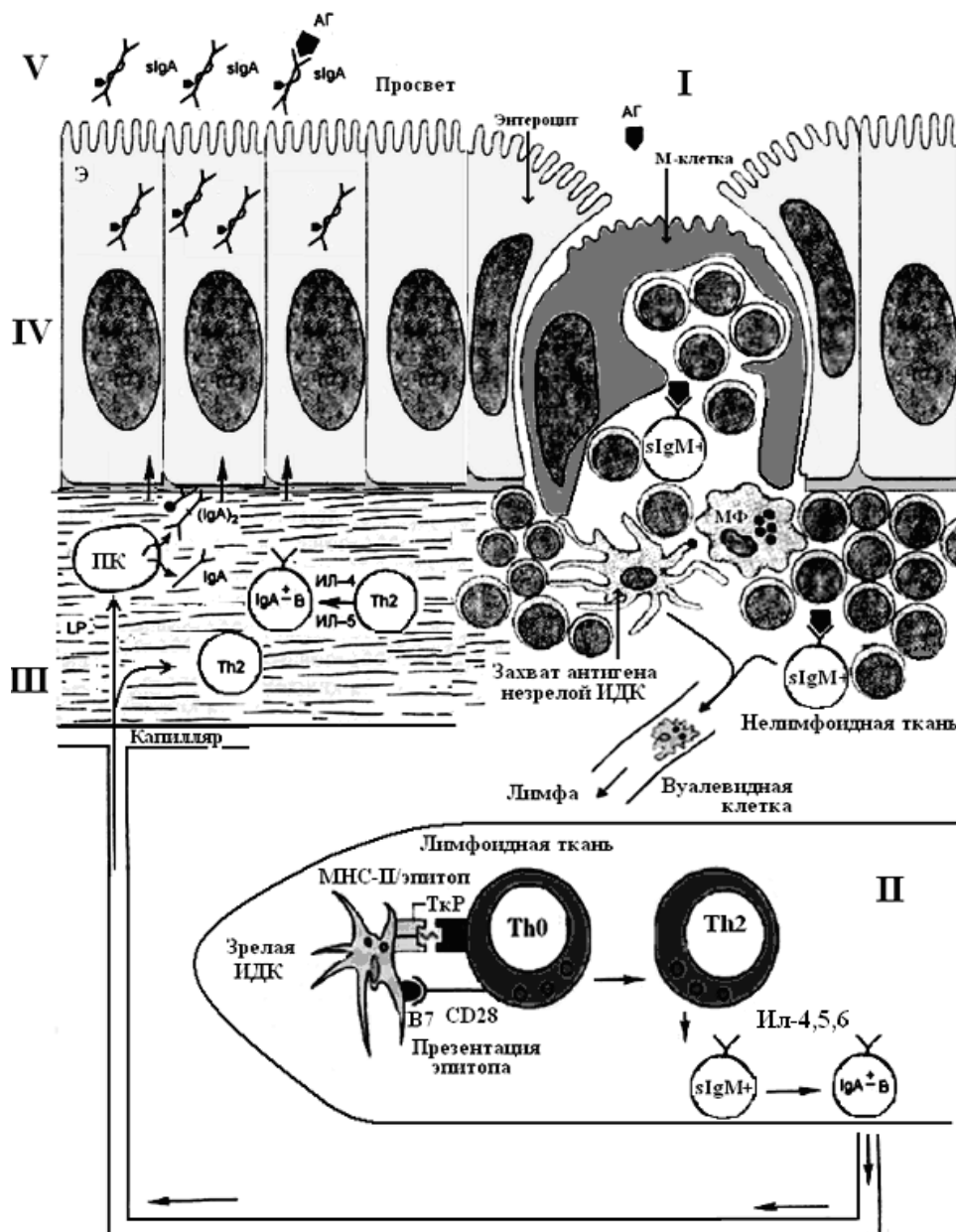


Рис. 17. Развитие секреторного IgA ответа по А.А. Ярилину

Согласно современным представлениям на поверхности эмали зуба находятся:

1. кутикула – бесструктурное неклеточное образование (0,2 мкм), представляющая собой редуцированный эпителий эмали, напоминает кожу и располагается непосредственно на поверхности эмали;
2. пелликула – органическая полимерная плёнка (0,1–1 мкм), образующаяся при контакте эмали со слюной, производное белково-углеводных компонентов слюны – муцина, слюнопротеинов, богатых пролином, гистидином и белками – цистатинами;
3. зубной налёт – биологическая пленка на поверхности зуба, состоящая из бактерий, пищевых остатков, эпителия, лейкоцитов. Образуется путем адсорбции микроорганизмов на поверхности эмали и растет за счет постоянного наслаивания

новых видов микрофлоры, в определенной последовательности: кокковая флора, палочковидные бактерии, нитевидные бактерии. Составные компоненты зубного налета находятся внутри межклеточной матрицы, представляющей собой гидратированный гель. В нем микроорганизмы существуют и размножаются. Межклеточная матрица состоит из органических и неорганических веществ, происходящих из слюны и десневой жидкости или образующихся в результате метаболизма микрофлоры.

4. зубная бляшка – плотно фиксированное на поверхности зуба образование, почти полностью состоящее из бактерий и продуктов их жизнедеятельности.

Различают наддесневые и поддесневые бляшки. Первые имеют патогенетическое значение при развитии кариеса зубов, вторые – при развитии патологических процессов в пародонте.

Процесс бляшкообразования начинается с формирования пелликулы, когда гликопротеины слюны взаимодействуют с поверхностью зуба. При этом кислые группы гликопротеинов соединяются с ионами кальция зубной эмали, а основные взаимодействуют с фосфатами гидроксиапатитов. Таким образом, на поверхности зуба образуется плёнка – пелликула. Участие микроорганизмов в её образовании необязательно, но их присутствие активизирует процесс.

Зубная бляшка начинает образовываться уже через 1–2 часа после чистки зубов, причём в динамике её формирования происходят значительные изменения характера микробиоценоза. Общей тенденцией является изменение состава флоры от аэробных и факультативно анаэробных кокков до облигатно анаэробных грамотрицательных палочек и извитых форм.

1-ая фаза формирования зубной бляшки занимает первые 2–4 ч после тщательной чистки зубов. Первые микробные клетки оседают в углублениях на поверхности зуба. Это преимущественно кокки (стрептококки, нейссерии и стафилококки) и короткие палочки (лактобактерии). Размножаясь, они заполняют все углубления, а затем переходят на гладкую поверхность зуба. Это так называемая «ранняя» зубная бляшка. Весь процесс адгезии происходит очень быстро: через 5 мин количество бактериальных клеток на 1 см² увеличивается с 10³ до 10⁵ – 10⁶. В дальнейшем скорость адгезии замедляется и примерно 8 ч остаётся стабильной.

Через 1–2 дня количество прикрепившихся бактерий вновь увеличивается, достигая концентрации 10⁷–10⁸. Так наступает 2-ая фаза, которая длится до 4–5 дней и характеризуется уменьшением доли грампозитивных кокков и превалированием грамвариабельных нитевидных форм – лептотрихий, а также фузобактерий.

Последняя, 3-ая фаза, длится с 6-7 дня и далее. Зубная бляшка в этот период принимает окончательный по составу симбионтов вид, хотя количественные сдвиги происходят в ней постоянно. Резко снижается количество аэробных видов – нейссерий, ротий, факультативно анаэробных стрептококков. Доминируют грамотрицательные облигатно анаэробные бактерии – бактероиды, фузобактерии, вейллонеллы и грампозитивные – актиномицеты, микроаэрофильные стрептококки и пептострептококки. Это зрелая зубная бляшка, она формируется при плохом гигиеническом состоянии полости рта, способствует развитию гингивита.

При формировании зубной бляшки особая роль принадлежит оральным стрептококкам. Так, в течение первых 8 ч количество клеток *S. sanguis* в бляшках составляет 15–35% общего количества микроорганизмов, а ко второму дню – 70%. *S. salivarius* в бляшках обнаруживается лишь в течение первых 15 мин. Затем к ним присоединяются вейллонеллы, коринебактерии и актиномицеты. На 9-11 день появляются фузиформные бактерии, количество которых быстро возрастает.

На развитие зубных бляшек во многом влияют количество и состав потребляемой пищи, в частности, углеводов. После приёма пищи, богатой углеводами, в ротовой жидкости происходит резкое усиление ферментативной активности бактерий –

«метаболический взрыв». Основой «метаболического взрыва» является активация гликолиза. При этом в результате ферментативной деятельности оральных стрептококков и лактобактерий происходит расщепление сахарозы с образованием большого количества молочной кислоты, что резко снижает рН среды. Дальнейший распад образовавшейся молочной кислоты *вейллонеллами*, *нейссериями* и другими микроорганизмами приводит к накоплению уксусной, пропионовой, муравьиной и других органических кислот, которые способствуют выходу ионов кальция из твёрдых тканей зуба (деминерализации), а также участвуют в бляшкообразовании.

При избыточном потреблении сахарозы и других углеводов происходит образование внутри- и внеклеточных полисахаридов. Внутриклеточные близки к гликогену и могут использоваться бактериальной клеткой как запасные питательные вещества. При их разложении также происходит образование молочной и других органических кислот, которые снижают рН среды и способствуют развитию бляшек. Многие микроорганизмы полости рта, особенно *S. mutans*, способны образовывать внеклеточные полисахариды – растворимый леван (фруктан) и нерастворимый глюкан (декстран). Растворимый леван легко расщепляется как *S. mutans*, так и другими микроорганизмами. Нерастворимый глюкан активно участвует в процессе адгезии оральных микроорганизмов.

В формировании зубной бляшки можно выделить несколько механизмов:

1. осаждение гликопротеинов слюны, формирующих пелликулу с последующей специфической адгезией к ней бактерий,
 2. адгезия к эмали эпителиальных клеток, инвазированных бактериями, с последующим ростом микроколоний,
 3. преципитация внеклеточных гликанов, продуцируемых *S. mutans* и *S. sanguis*,
 4. агрегация бактерий антителами с последующей фиксацией на поверхности эмали.
- Известно, что бактерии в зубной бляшке покрыты иммуноглобулинами классов А и G.

Микроорганизмы обладают разными адгезивными свойствами в отношении различных поверхностей зуба. Поэтому на разных поверхностях зубов, в ямках и фиссурах состав микрофлоры может отличаться даже в пределах одного зуба.

Микрофлора бляшек на зубах верхней и нижней челюстей отличается по составу: на бляшках зубов верхней челюсти чаще обитают стрептококки и лактобактерии, на бляшках зубов нижней челюсти – *вейллонеллы* и нитевидные бактерии. *Актиномицеты* выделяются из бляшек обеих челюстей в одинаковом количестве.

На поверхности фиссур и межзубных промежутков преобладают грамположительные кокки и палочки. Первичная колонизация происходит очень быстро и уже в первые сутки достигает максимума. В дальнейшем количество бактериальных клеток остаётся постоянным в течение длительного времени. Однако здесь не происходит замены аэробной микрофлоры анаэробной, которая наблюдается в бляшках гладкой поверхности зубов.

Зубная бляшка формируется также и на поверхности пломб, причём состав её зависит от характера и качества пломбировочного материала. Наиболее богата представлена микрофлора на цементах и амальгамах. Средний уровень колонизации характерен для макрокомпозитных пломбировочных материалов, на микрокомпозитных материалах зубная бляшка формируется плохо, благодаря низкой адгезии бактерий. Обычно в составе бляшки на микрокомпозитных пломбах определяются лишь микроаэрофильные стрептококки и *актиномицеты* в небольшом количестве.

Для объяснения возможных причин развития кариеса зубов, начиная со времён Гипократа, было предложено более 400 теорий и концепций. В XVII веке появилась химическая теория возникновения кариеса зубов. Исходя из неё, кариес обусловлен влиянием кислот, попадающих в ротовую полость. Затем была предложена паразитарная теория появления кариеса, в основе которой лежали данные микробиологии о наличии микробов в зубном налёте.

В настоящее время общепризнано участие микробов в патогенезе кариеса зубов. В основу концепции о возникновении и развитии кариеса положена химико-паразитарная теория.

Кариес развивается на тех поверхностях зуба, которые находятся в длительном контакте с образовавшимися кислотами. Это приводит к постепенному увеличению микропространств между кристаллами эмалевых призм. В образовавшиеся мельчайшие дефекты проникают микроорганизмы и повреждают эмаль на участках, расположенных параллельно наружной и внутренней поверхности. Длительный процесс деминерализации завершается растворением устойчивого поверхностного слоя и образованием полости в зубе. К кариесогенным относятся в первую очередь микроорганизмы, способные вызывать кариес в чистой культуре или в ассоциации с другими видами в эксперименте у гнотобионтных животных. Это *S. mutans*, *S. sanguis*, лактобактерии и некоторые актиномицеты. При этом ведущая роль отводится стрептококкам группы "мутанс", состоящей из 8 сероваров. Они являются наиболее кислотообразующими представителями среди стрептококков полости рта, развивающимися при низких значениях рН.

Впервые *S. mutans* выделен от больных кариесом в 1924 году, когда была установлена адгезия этих бактерий на поверхности зубов, то есть потенциальная способность этих микробов вызывать повреждение эмали зубов. В настоящее время имеются убедительные данные об исключительной роли *S. mutans* в развитии кариеса зубов у людей и животных.

Изучение кариесогенной роли этих микробов выявило незначительное их количество у детей перед прорезыванием зубов и у взрослых беззубых людей, свидетельствующие о непосредственной связи микробов с эмалью зубов. Установлено, что *S. mutans* преимущественно находясь на поверхности эмали, формирует большую часть микробной флоры зубной бляшки. В то же время эти микробы обычно отсутствуют на поверхности неповрежденной эмали вне бляшки.

Исследование распределения сероваров *S. mutans* в зубных бляшках показало, что в настоящее время у человека наиболее распространены штаммы серовара "С", причём независимо от возраста людей, участка зуба, методов выделения и методов серотипирования. Эти микробы обнаруживаются именно в тех местах, которые особенно поражаются кариесом (ямки эмали, фиссуры и интерпроксимальные пространства). С помощью штаммов *S. mutans*, выделенных от людей, можно вызвать экспериментальный кариес у животных (крыс, мышей, хомяков, кроликов, обезьян).

Одним из важнейших биологических свойств *S. mutans* является способность этих бактерий прикрепляться к гладким поверхностям и образовывать кислоты. Адгезия к зубам обеспечивает формирование кариесогенных бляшек этими микробами, что опосредовано синтезом глюкозных полимеров из сахарозы, присутствующей в пище.

Разложение сахарозы обеспечивается наличием у микробов конститутивного фермента – глюкозилтрансферазы, который расщепляет сахарозу на фруктозу и глюкозу и обеспечивает превращение глюкозы в нерастворимый глюкан. Образование глюкана вызывает межклеточную агрегацию *S. mutans* и межклеточные агрегации других бактерий, присутствующих в бляшке (*Nocardia*, *Neisseria*, *A. viscosus*, *C. albicans*). Некоторые штаммы *S. mutans* синтезируют из сахарозы в дополнение к глюканам ещё и фруктаны с помощью фермента фруктозилтрансферазы. Фруктаны, подобно глюканам, принимают участие в формировании бляшек. Глюканы стабилизируют бляшку. Липкий глюкановый матрикс зубной бляшки препятствует диффузии большого количества молочной кислоты, образуемой микробами, что продлевает её пребывание на поверхности зубов и ведёт к деминерализации эмали. Кристаллы апатита эмали прилежат друг к другу очень плотно, это придает эмали стекловидный, полупрозрачный вид. Через эмаль просвечивается дентин, обуславливая желтовато-белый цвет зуба. Поверхностный слой эмали отличается от глубоких слоев высокой степенью минерализации, повышенной плотностью, микротвердостью, он менее подвержен действию кислот. При рН 6,8

растворимость гидроксиапатита так мала, что не имеет значения. При снижении местного рН растворимость эмали возрастает, гидроксиапатиты дестабилизируются в результате реакции кислоты с гидроксильными группами кристаллов. В кристаллах начинает превалировать диссоциированные формы фосфата Са, они растворяются и образуются кариозные полости. Развитие кариеса идет вслед за распространением микроорганизмов, от эмали к пульпе.

На кариесогенную активность микроорганизмов полости рта влияет слюна – её адгезирующие факторы, которые, с одной стороны, способствуют прикреплению микробных клеток к поверхности зуба, а с другой – удаляют их при омывании полости рта.

Некоторые другие микробы в эксперименте способны также вызывать кариес у гнотобионтных животных, хотя и в меньшей степени, чем *S. mutans*. К ним можно отнести *S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. milleri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus*.

Если стрептококки превалируют в полости рта, то количество лактобактерий в бляшке составляет примерно 1% от общего количества микробов, находящихся в зубной бляшке. Лактобактерии играют незначительную роль на начальных этапах адгезии микробов к эмали зуба и в формировании бляшки, их роль резко возрастает в прогрессировании кариеса по мере увеличения степени выраженности кариозного поражения. Эти микробы играют решающую роль в деструкции дентина после деформации эмали. Актиномицеты участвуют в кариозных поражениях корней зубов при обнажении корневого участка зуба.

На развитие кариеса зубов влияют внутренние системные факторы организма (наследственность, состояние иммунной и эндокринной систем). Известно, что в любых регионах встречается примерно 1% взрослых, у которых кариес не наблюдается. Это свидетельствует о существовании людей, резистентных к кариесу. Наряду с этим существуют люди, у которых интенсивность кариеса значительно превышает среднегрупповой уровень. Это люди, восприимчивые к кариесу. Устойчивость к кариесу – это состояние макроорганизма и его полости рта, определяющее резистентность эмали зубов к действию кариесогенных факторов. Такими факторами являются: состав и структура эмали и других тканей зуба, специфические и неспецифические факторы защиты полости рта, особенности диеты, количественные и качественные показатели состава слюны, свойства зубного налёта, а также наличием вредных привычек.

Основные факторы защиты от кариеса связаны с количеством и качеством слюны. Слюна и десневая жидкость содержат 1–3% иммуноглобулинов, основным среди которых является секреторный иммуноглобулин класса А (s-IgA) – гуморальный компонент специфической антимикробной защиты. Иммуноглобулины слюны – специфические агглютинины, которые взаимодействуют с рецепторами бактерий, ингибируя их прикрепление к зубу и образование колоний, что влечет за собой торможение развития кариозного процесса. Иммуноглобулины слюны так же инактивируют поверхностные гликозилтрансферазы, что приводит к остановке синтеза внеклеточных гликозидов и формирования бляшки. Антитела опсонизируют бактерии, которые фагоцитируются полиморфо-ядерные гранулоцитами.

В слюне и десневой жидкости имеются также клеточные элементы антикариозной защиты: нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, эозинофилы. Последние выделяют противовоспалительные медиаторы – антипротеазы, арилсульфатазу и антиоксиданты, способствующие защите от кариозогенных воздействий медиаторов воспаления. За счет высокого содержания ЛПС зубной налёт является активатором местных макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов, продукты которых в ходе развития кариеса разрушают зуб и десну. Нейтрофилы и эозинофилы человека обладают специальным ферментом, разрушающим липид А, – ацилоксиацилгидролазой, который ответственен за дезинтоксикационную функцию гранулоцитов при инфекциях грамотрицательной

микрофлорой, а также вносит вклад в антикариозную резистентность. Однако эозинофилы способны также и к продукции цитотоксических соединений (эозинофильный катионный белок), белки токсичны и для аэробных клеток эпителия полости рта, вызывая их гибель, что может способствовать ранним стадиям кариеса. Нейтрофилы выделяют мурамидазу (лизозим), разрушающий клеточные стенки некоторых бактерий, а также лактоферрин, лишаящий бактерий необходимого для их метаболизма железа. Вместе с тем они служат исключительным источником гипохлорита и богатым источником других кислород-галогеновых свободных радикалов, способствующих повреждению эмали и дентина, а также периодонта.

Роль микробных и иммунных факторов в развитии заболеваний пародонта

Ткани здорового пародонта связаны с довольно ограниченной флорой, расположенной под десной на поверхности зуба. Микробы пародонта составляют слой толщиной от 1 до 20 клеток. Электронномикроскопическое исследование в области десневого желобка выявило довольно тонкий слой (около 60 нм), состоящий из грамположительных кокков. Темнопольное исследование показало, что кокки составляют около 75% этой бактериальной популяции, а вместе с палочками – 90%. Спирохеты встречаются редко – около 1,8%. Соотношение подвижных форм к неподвижным составляет в здоровых тканях – 1/49.

Бактериологическое исследование позволило выявить, что в десневом желобке бляшка состоит в основном из грамположительных факультативных анаэробных кокков и палочек (*S. sanguis* – около 1/4, *S. mitis* – 1/8 всех изолятов). В меньших количествах представлены микрококки, *S. epidermidis*, пептострептококки. Из грамположительных факультативно анаэробных палочек 35% составляют актиномицеты: *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus*, а также *Rothia dentocariosae*, *Arachnia propionica*. В небольших количествах присутствуют бактериоиды (*Prevotella melaninogenica*), порфиромонады (*Porphyromonas gingivalis*), превотелла (*Prevotella intermedia*), нейссерии.

Воспалительные заболевания пародонта представляют серьезную медико-социальную проблему. Заболевания пародонта широко распространены среди населения. По данным ВОЗ взрослое население страдает пародонтитом, гингивитом или пародонтозом, а свыше 80% детей страдает гингивитом. Поэтому заболевания пародонта являются актуальной проблемой стоматологии. Ее важность определяется рядом обстоятельств. Распространенность этой патологии среди взрослых остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. Клиническая картина на ранних стадиях заболевания характеризуется маломанифестным и латентным течением, что затрудняет своевременную диагностику и, следовательно, отодвигает начало адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий. Заболевания пародонта могут оказывать патогенное воздействие на весь организм, осложнять течение других заболеваний и обуславливать развитие хронического сепсиса.

Болезни пародонта – это разнородная группа заболеваний воспалительной и обменно-дистрофической природы, сопровождающихся разрушением тканей десны, включая коллагеновую основу периодонта и кости альвеолярного отростка.

К заболеваниям пародонта относят:

1. гингивит (локальное воспаление десны);
2. пародонтит (прогрессирующий воспалительный процесс с деструкцией тканей пародонта и кости);
3. пародонтоз (преимущественно дистрофическое поражение тканей пародонта);
4. пародонтомы (опухолевые и опухолеподобные процессы тканей пародонта).

Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта окончательно не установлены. Причинные факторы воспалительных заболеваний пародонта разделяют на первичные и вторичные. К первичному комплексу причин относится зубная бляшка и

вызванные ею воспалительные реакции пародонта. Вторичный комплекс причин охватывает местные и системные факторы, позволяющие реализоваться составляющим первичного комплекса.

Длительное время (с начала 60-х до середины 80-х годов XX столетия) воспалительные заболевания пародонта рассматривались как следствие неспецифического инфицирования микроорганизмами зубной бляшки. Исходили из того, что пародонтит развивается из-за увеличения количества бактерий зубной бляшки. Сомнение в ее неспецифичности возникли тогда, когда в эксперименте выяснилось, что не у всех подопытных собак, несмотря на увеличение биомассы зубной бляшки, определялся пародонтит.

В 1975-1983 годах на первое место вышла гипотеза специфичной микрофлоры зубной бляшки, в полости рта были обнаружены новые микроорганизмы и признано существование пародонтопатогенных бактерий. При определенных формах пародонтита специфичность бактерий стимулируется тем, что находящиеся в зубной бляшке пародонтопатогенные микроорганизмы развиваются под экзогенным или эндогенным влиянием и вытесняют другие бактерии. Поэтому воспалительные заболевания пародонта рассматривают как инфекцию, зависящую не только от присутствия патогенных бактерий, но и от среды способствующей их размножению (локальные изменения pH, анаэробная ниша, изменения резистентности организма и др.).

Согласно рекомендациям ВОЗ 1994-1995 гг., среди резидентной микрофлоры полости рта с анаэробным типом дыхания следует выделять пародонтопатогенные виды, которые отличаются от других высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами.

Воспалительные изменения в тканях пародонта наиболее часто вызывают микроорганизмы:

Actinobacillus actinomycetem comitans входит в состав нормальной микрофлоры полости рта. Факторы патогенности - капсула, компоненты которой ингибируют синтез ДНК и коллагена, что вызывает повреждение околозубных тканей при воспалительных поражениях пародонта; лейкотоксин, вызывающий гибель нейтрофилов, и бактериоцин, губящий конкурентные микроорганизмы.

Porphyromas gingivalis образует индол, образует эндотоксин, связывает и разрушает фибриноген, секретирует коллагеназу и протеазу (расщепляющую иммуноглобулины), агглютинирует эритроциты.

Bacteroides forsythus, как и другие бактероиды, обладают способностью к адгезии к поверхности эпителия и выделяет продукты, повреждающие его. Установлено, что без присутствия бактероидов невозможно воссоздать экспериментальную модель пародонтита и гингивита.

Prevotella intermedia, Prevotella melanogenica продуцируют фосфолипазу А, нарушающую целостность мембран эпителиальных клеток, что вызывает их гибель.

Пептострептококки обладают высокими адгезивными свойствами по отношению к эпителию и эмали зуба, агрегируют с другими бактериями полости рта, и образуют с ними ассоциации.

Fusobacterium nucleatum образуют индол, секретирует фосфолипазу А, лейкоцидин, который оказывает цитотоксическое действие на различные клетки.

Treponema denticola – выделяет белок, активирующий колагеназу, увеличивает проницаемость эпителия.

Eikenella carrodens – повышает проницаемость мембран клеток эпителия.

Актиномицеты (Actinomyces viscosus, A. odontolyticus, A. naeslundii, A. israeli) при ферментации углеводов образуют кислые продукты, проявляющие агрессивность по отношению к твердым тканям зубов. Увеличение числа актиномицетов (особенно A. viscosus) в наддесневой зубной бляшке приводит к развитию острого гингивита. A.

viscosus выделяют из зубных камней и пришеечных кариозных поражений, провоцируют выход лизосомальных протеаз из полиморфонуклеаров.

Veillonella parvula самостоятельно обычно не вызывает развитие патологических процессов, но может входить в состав смешанных групп патогенов либо вызывать вторичные инфекции. Содержит ферменты, нейтрализующие кислые продукты метаболизма других бактерий, является антагонистом кариесогенных стрептококков.

Изучение количественного и качественного состава микрофлоры в норме и при патологии пародонта проводят с помощью микроскопического и бактериологического методов исследования.

Микрофлора при гингивите

Гингивит – воспаление десны, обусловлено неблагоприятным воздействием местных и общих факторов, но протекающее без нарушения целостности зубодесневого прикрепления и проявлений деструктивных процессов в других отделах пародонта. Ранний пубертат, беременность, пожилой возраст – периоды повышенного риска гингивита.

Гингивит может быть инфекционным, травматическим и аллергическим. Инфекционный гингивит часто вызывают микроорганизмы из зубного налета, в том числе и спирохеты (*Treponema vinsentii*), *Prevotella intermedia*, *Prevotella orallis*, фузобактерии (*F. nucleatum*), *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenicus*.

Общее число микробов при гингивите в 10-20 раз больше, чем в здоровом пародонте. Ещё до появления клинических симптомов темнопольная микроскопия позволяет выявить изменения состава микрофлоры: увеличение грамотрицательной флоры и смену кокковой флоры палочковидными формами. Доклиническую фазу воспалительных заболеваний пародонта можно рассматривать как своеобразный дисбактериоз, к которому ведут неправильный образ жизни, обменные нарушения в тканях пародонта, эндокринные дисфункции.

Бактериологическое исследование бляшки, расположенной по краю десны, выявило превалирование различных видов актиномицетов в период перед развитием гингивита. При длительном гингивите поддесневая флора характеризовалась увеличением количества грамотрицательных палочек: фузобактерии, бактероиды, гемофильные палочки, кампилобактер и др. составляли около 45% всей культивируемой флоры. Грамположительные факультативно-анаэробные палочки, в основном, *Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii* обнаруживали с частотой около 25%. В небольших количествах выделяли пропионибактерии и эубактерии. В 27% случаев обнаружены грамположительные факультативно-анаэробные стрептококки.

Микрофлора при пародонтите

Заболевания пародонта – воспалительно-дистрофические процессы, происходящие в тканях, окружающих зуб, сопровождающиеся разрушением коллагена, рассасыванием костной ткани лунок альвеолярного отростка, выпадением зубов. Образование зубных бляшек служит пусковым фактором воспаления тканей, окружающих зубы. Различают наддесневую и поддесневую зубную бляшку. Первая состоит преимущественно из грамположительных микроорганизмов, вторая – из грамотрицательных. При здоровых деснах на зубах определяется небольшое количество бляшки. Увеличение количества и вирулентности бактерий поддесневой зубной бляшки способно вызывать пародонтит.

На ранних этапах пародонтита формируются периодонтальные карманы, это новые обширные участки со свойствами, способствующими бактериальной колонизации. Бактериальная флора кармана сходна с таковой при гингивите. При развившемся заболевании пародонта преобладает грамотрицательная анаэробная флора: бактероиды фузобактерии. При выраженном пародонтите обычно обнаруживается большое количество спирохет и специфические микроорганизмы, такие как *Actinobacillus*

actinomycetem comitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Prevotella melanogenica, Peptostreptococcus micros, Fusobacterium nucleatum, Selenomonas species.

Специфические пародонтопатогенные микроорганизмы обладают большим разнообразием вирулентных свойств и способностью к колонизации.

Накопление микроорганизмов, а так же продуктов их жизнедеятельности и распада над эпителиальным прикреплением и особенно под ним сопровождается возникновением первичного очага альтерации. Бактерии периодонтальных карманов способны выделять токсические продукты, такие как сероводород, индол, пропионат, бутират. ЛПС бактерий запускают метаболический взрыв в фагоцитах, выделение активных галагено – и кислородосодержащих радикалов, поддерживающих воспаление и вызывающих гибель клеток десневого эпителия. Особую роль в развитии пародонтита играют ферменты, выделяемые патогенными бактериями. Патогенные бактерии выделяют фосфатазы, аминопептидазы, гиалуронидазу, протеиназы, хондроитинсульфатазы, фибринолизин и коллагеназу. Протеиназы разрушают белки, в том числе и IgG и M и особенно IgA, обеспечивающие местную иммунную защиту.

В ответ на распознавание компонентов бактерий фагоцитирующими и антигенпредставляющими клетками, а так же вследствие первичного повреждения тканевых компонентов выделяются просеринэстераза, тромбин, кинины, фибриноген, активные фракции комплемента, хемокины и другие медиаторы воспаления. Под действием этих факторов в соединительной основе десны происходит разрушение протеогликанов, накапливаются урановые кислоты, аминсахара и полипептиды. Нарастает осмотическое давление, формируется отек и набухание клеток. Развивается местный ацидоз. Перекисное окисление липидов приводит к разрушению клеточных мембран.

Эти нарушения сопровождаются резко выраженной вазомоторной реакцией. Стойкой гиперемии сопутствуют нарушение проницаемости сосудистых стенок, экспрессия на эндотелиоцитах и лейкоцитах молекул клеточной адгезии, краевое стояние лейкоцитов и эмиграция в межклеточные пространства полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов.

В патогенезе болезней пародонта существенная роль принадлежит не только микробным факторам, но и иммунопатологическим механизмам – иммунокомплексному и клеточному. При исследовании содержимого десневого кармана у больных пародонтитом определяются иммуноглобулины классов A, G, M, фракции комплемента C3, C5, лейкоциты. Ткани десны обильно инфильтрированы плазматическими клетками, лимфоцитами, макрофагами. Всё это позволяет считать, что многие реакции антиген-антитело, проявления клеточного иммунитета происходят именно здесь, в тканях пародонта и альвеолярной кости.

Имунопатогенез пародонтопатий можно разделить на две фазы: обратимую и необратимую. Обратимая фаза связана с нормальным иммунным ответом защитного характера со стороны местных тканей. Её механизм обуславливается усиленным размножением грамотрицательных бактерий в десневых карманах и зубных бляшках. Микробные ферменты разрыхляют непроницаемый для бактерий барьер – краевой эпителий десны и создают условия для трансфузии эндотоксинов в соединительную ткань. Микробные антигены, продукты распада клеток и обменные продукты зубной бляшки провоцируют усиленную миграцию сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов в краевой эпителий. По мере накопления специфических антител (IgM, IgG) они образуют иммунные комплексы с персистирующими антигенами микробной природы, что должно способствовать очищению от них слизистой оболочки рта. Захват и деградацию иммунных комплексов и продуктов их распада осуществляют мигрирующие в очаг воспаления фагоциты, активированные лимфокинами. Обратимая фаза клинически проявляется признаками местного воспаления – гингивита. Своевременное лечение прекращает массивное поступление антигенов и останавливает или ликвидирует

воспаление десны. Однако если массивное поступление микробных антигенов не прекращается, мобилизованные защитные механизмы могут привести к деструкции тканей. Это происходит в связи с освобождением фагоцитирующими клетками лизосомальных ферментов, среди которых наиболее активны протеиназы: коллагеназа и эластаза. Они способны расщеплять денатурированный коллаген пародонтальной соединительной и костной тканей. При этом эпителий набухает, теряет прочную связь с твёрдыми тканями зуба. В результате образуется патологический десневой карман, который служит входными воротами для вторичной гнойной инфекции. В этом случае гингивит переходит в пародонтит.

Необратимая, иммунопатологическая фаза прежде всего, связана с сенсibilизацией Т-лимфоцитов аутоантигенами, образующимися при деструкции пародонта. Важную роль играют при этом микробные эндотоксины, которые усиливают сенсibilизацию лимфоцитов, а также могут вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов. Таким образом, формируются механизмы аутоагрессии, приводящие к прогрессирующему, рецидивирующему, необратимому течению пародонтита с атрофией остеоцитов и альвеолярных отростков челюсти.

Роль микрофлоры полости рта в патогенезе одонтогенного воспаления

Одонтогенные инфекции (инфекции полости рта), в зависимости от анатомической локализации, подразделяются на:

- истинно одонтогенные, связанные с поражением тканей зуба (кариес, пульпит);
- пародонтальные, связанные с поражением периодонта (периодонтит) и десны (гингивит, перикоронит), окружающих тканей (надкостницы, костной, мягких тканей лица и шеи, верхнечелюстного синуса, лимфоузлов);
- неодонтогенные, связанные с поражением слизистых оболочек (стоматит) и воспалением больших слюнных желез.

Одонтогенным называется такой воспалительный процесс, который непосредственно связан с тканями, находящимися внутри и вокруг зуба. Кариозный процесс создает возможность попадания микроорганизмов через дентинные каналцы в пульпу. Дальнейшее распространение микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности вызывает развитие периодонтита, а затем воспалительный процесс распространяется на надкостницу, и возникает периостит, остеомиелит. Вовлечение в воспалительный процесс мягких тканей приводит к возникновению околочелюстных абсцессов и флегмон.

Микробная флора при пульпитах

Пульпит – это острый или хронический воспалительный процесс, протекающий в коронковой или корневой пульпе.

Здоровая пульпа – биологический барьер, препятствующий проникновению различных вредных факторов в ткани периодонта. Острый пульпит носит сначала очаговый характер и протекает как серозное воспаление. Чаще всего при этом обнаруживают зеленящие и негемолитические стрептококки группы Д, стрептококки без группового антигена, лактобактерии. Без лечения острый серозный пульпит переходит в гнойный пульпит, при котором выделяют стафилококки, обладающие факторами вирулентности, и бета-гемолитические стрептококки группы F и G.

Острый пульпит может перейти в хронический, а при некрозе ткани – в гангренозный пульпит. При этих формах пульпита из некротизированной пульпы в большом количестве высевают анаэробные бактерии: пептострептококки, бета-гемолитические стрептококки группы F и G, бактероиды, спирохеты, актиномицеты, патогенные стафилококки. Могут также присоединиться гнилостные бактерии – протей, клостридии, бациллы.

Микробная флора при периодонтитах

Периодонтит – воспаление тканей периодонта, характеризующиеся деструкцией связочного аппарата периодонта.

По происхождению периодонты подразделяют:

1. Инфекционный
 - Интрадентальный (внутризубной)
 - Экстрадентальный (внезубной)
2. Травматический
 - Острый
 - Хронический
3. Медикаментозный

В зависимости от того, откуда микробы попадают в ткани периодонта, различают апикальный периодонтит (поступление через корневой канал) и маргинальный (проникновение из патологического десневого кармана). Серозное воспаление периодонта обусловлено действием токсических продуктов, поступающих из очага воспаления, локализованного в пульпе или десневом кармане. Гнойный периодонтит возникает после проникновения микробов в ткани пародонта.

Характерной особенностью гнойного периодонтита является преобладание стрептококковой флоры над стафилококковой. В начальной стадии воспаления это зеленящие и негемолитические стрептококки без группового антигена. Если воспаление связано с проникновением микроорганизмов через отверстие корневого канала, то микробный состав определяется флорой гнойного или гангренозного пульпита. При переходе острого периодонтита в хронический, начинают преобладать анаэробные стрептококки (пептострептококки), к которым присоединяются другие стрептококки с групповым и без группового антигена. В апикальных гранулемах обнаруживают актиномицеты, бактероиды, фузобактерии, извитые формы, клостридии. Показано, что одонтогенные инфекции протекают более тяжело, если в их генезе участвуют анаэробы, особенно *F. nucleatum*.

Микробная флора при абсцессах, флегмонах и фасциитах челюстно-лицевой области

Воспалительные заболевания, вызываемые микробами полости рта, поражают любые ткани челюстно-лицевой области: слизистую оболочку, жировую клетчатку, мышцы и фасции, связочный аппарат и кости. Большинство рассматриваемых далее инфекций относится к эндогенным.

Локализованный воспалительный процесс носит название абсцесса, распространенный на несколько областей головы и шеи традиционно называют флегмоной. Важной чертой этих форм одонтогенного воспаления является распространение воспаления в жировой клетчатке по ходу фасций, поэтому, в зарубежной литературе принят термин **фасциит**. Прогрессирование гнойного воспаления может привести к поражению костей челюсти – остеомиелиту и гематогенному распространению инфекции - сепсису.

Анаэробы составляющие большинство в микробном биоценозе полости рта, играют основную роль их в развитии патологических процессов челюстно-лицевой области. В табл. 41 представлены неспорообразующие анаэробные бактерии – представители микрофлоры полости рта, вызывающие одонтогенные гнойно-воспалительные процессы. Являясь условно-патогенными микроорганизмами, они имеют ряд преимуществ:

- высокий уровень содержания их в полости рта, вследствие чего возникает высокая вероятность эндогенной инфекции;
- устойчивость к большинству антибактериальных препаратов;
- наличие факторов вирулентности (табл.42);

В материале от больного могут определяться одновременно ассоциации 3–5 и более видов облигатно-анаэробных бактерий или их сочетания с факультативными анаэробами (чаще – стафилококком и стрептококком) и аэробами (нейссерии, синегнойная палочка). Симбионтные отношения, которые складываются между различными бактериями слизистой полости рта или зубной бляшки, при развитии инфекционного процесса обеспечивают синергизм их патогенного действия в очаге воспаления.

В патогенезе одонтогенных инфекций большое значение придают наличию хронических воспалительных очагов в полости рта. Хронические локализованные процессы в ротовой полости в некоторых случаях могут явиться причиной системных заболеваний и получили название хронических очагов инфекции. Хроническими одонтогенными очагами инфекции в полости рта являются хронические гангренозные пульпиты, хронические периодонтиты (гранулирующие и гранулематозные), пародонтит, хронический перикоронит, хронический остеомиелит.

Таблица 41

Неспорообразующие анаэробные бактерии полости рта –
возбудители одонтогенных инфекций

| Род | Виды |
|---------------------------|--|
| Грамнегативные палочки | |
| Bacteroides | B. fragilis
B. vulgatus |
| Porphyromonas | P. asacharolyticus
P. endodontalis
P. gingivalis |
| Prevotella | P. melaninogenica
P. oralis
P. bivia |
| Fusobacterium | F. nucleatum
F. necrophorum
F. varium |
| Leptotrichia | L. buccalis |
| Грамположительные кокки | |
| Peptococcus | P. niger |
| Peptostreptococcus | P. magnus
P. micros
P. anaerobus |
| Грамположительные палочки | |
| Actinomyces | A. bovis
A. israelii |

Характерными чертами одонтогенного воспаления являются:

1. прогрессирование процесса от местного к общему (выраженная тенденция к генерализации процесса);
2. полимикробный характер процесса (микст-инфекция);
3. последовательная смена доминирования аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных видов.

Для развития заболевания необходимо, чтобы возникли условия для выхода микрофлоры за пределы свойственной ей в организме экологической ниши. Они могут быть местными, чисто механическими, или общими, связанными с нарушением регуляции и резистентности организма.

К местным условиям относят: травму слизистой оболочки полости рта, экстракцию зуба, другие оперативные вмешательства, некроз ткани, пункции, эндоскопии, распад опухолей и т.д.

Помимо внедрения бактерий в ткани, для развития инфекции необходимо участие сопутствующих факторов. К их числу относятся кровопотеря, шок, голодание, переохлаждение, переутомление, местное нарушение кровообращения. В последнее время этот перечень пополнен неблагоприятным воздействием на факторы иммунитета оперативных вмешательств, травм и ожогов, применением иммунодепрессантов, цитостатиков, антибиотиков и глюкокортикоидов. Хирургические инфекции теперь всё

Таблица 42

Факторы вирулентности неспорообразующих анаэробных бактерий полости рта

| Факторы вирулентности | | Биологический эффект | Возбудители |
|--------------------------------|---|--|------------------------------------|
| Поверхностные структуры клетки | Пили | Адгезия к субстрату | Грамнегативные НАБ |
| | Капсула | Защита от фагоцитоза | Бактероиды |
| Ферменты | Коллагеназа | Разрушает коллагеновые волокна соединительной ткани, способствуют распространению возбудителей в инфицированных тканях | <i>B. fragilis</i>
Фузобактерии |
| | Нейраминидаза | Разрушает гликопротеиды, содержащие нейраминовую кислоту | <i>P. melaninogenica</i> |
| | ДНК-аза | Вызывают внутрисосудистые изменения из-за повышенной свертываемости крови в результате разрушения гепарина | Бактероиды |
| | Гепариназа | | |
| | Фибринолизин | Растворяя тромб, может привести к развитию септического тромбофлебита | Бактероиды |
| | Бета-лактамаза | Разрушает бета-лактамы антибиотиков, определяя лекарственную устойчивость бактерий | Бактероиды |
| Токсины | Эндотоксин | Общетоксическое повреждающее действие на органы и ткани | Грамнегативные НАБ |
| | Лейкоцидин | Повреждает лейкоциты | Бактероиды
Фузобактерии |
| | Гемолизины (альфа- и бета) | Вызывают лизис эритроцитов | <i>F. necrophorum</i> |
| | Гемагглютинин | Вызывает агглютинацию эритроцитов | <i>F. necrophorum</i> |
| Метаболиты | Летучие и длинноцепочечные жирные кислоты | Угнетают хемотаксис и кислородзависимую цитотоксичность лейкоцитов | Большинство НАБ |

чаще возникают на фоне заболеваний злокачественными опухолями, сахарным диабетом, коллагенозами, при лучевой терапии, лейкопении, гипогаммаглобулинемии, при

состоянии после спленэктомии или пересадки органов. Все вышеуказанные причины, нарушая противомикробный иммунитет, способствуют развитию эндогенных инфекций, особенно в лечебных учреждениях, где от внешней (транзиторной) микрофлоры пациент защищён асептическим режимом стационара.

Воспалительные заболевания слизистой ротовой полости

Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, разнообразные по причине возникновения и клиническим проявлениям носят собирательное название – стоматиты.

В основу классификации стоматитов положены различные признаки:

- 1) по клиническому течению различают острые и хронические стоматиты;
- 2) по характеру морфологических изменений – первичные (катаральное, фибринозное, альтеративное и пролиферативное воспаление) и вторичные (эрозии, афты, язвы, пятна, рубцы);
- 3) по причине возникновения:
 - а) повреждения (травмы), возникающие вследствие механической, физической и химической травмы (ссадина, афта Беднара, лучевые, химические и термические ожоги) – травматический стоматит;
 - б) инфекции, возникающие вследствие вирусных (герпетический, коревой, ветряночный стоматит), бактериальных (стрептококковый, скарлатинозный, туберкулезный, гонорейный стоматит сифилис, язвенно-некротический стоматит Венсана), грибковых заболеваний (молочница, хронический кандидозный стоматит) – инфекционный стоматит,
 - в) заболевания, возникающие вследствие аллергических реакций при контактной, микробной и лекарственной аллергии – аллергический стоматит;
 - г) изменения слизистой оболочки полости рта при некоторых системных заболеваниях и болезнях обмена – симптоматический стоматит.

На слизистой оболочке полости рта проявляются признаки многие инфекционные заболевания. Основным признаком большинства из них - возможность передачи возбудителя от больного организма здоровому при соответствующих условиях.

Полость рта принято рассматривать как сбалансированную биологическую систему. Нормальная микрофлора является для организма «биологическим барьером», препятствующим размножению патогенной флоры. Нарушение микробиоценоза полости рта непосредственно связано с состоянием макроорганизма: наличием общего дисбактериоза, острых и хронических заболеваний, дефицита витаминов, функциональных и органических нарушений со стороны ЖКТ, приводящих к снижению общей реактивности организма. Слизистая оболочка ротовой полости в процессе жизнедеятельности человека подвергается интенсивной бактериальной агрессии. Только в силу наличия мощных многофакторных защитных систем, таких как секреция слюны, лизоцим, резидентная микрофлора, секреторные иммуноглобулины класса А, протеолитические ферменты слюны и др. удается предотвратить развитие острых и хронических воспалительных процессов ротовой полости. Нарушение микробиоценоза ротовой полости является одним из наиболее мощных факторов, способствующих развитию и поддержанию патологических процессов в пародонте, острых и хронических воспалительных процессов слизистой ротоглотки, включая стоматиты. Полость рта в норме обильно заселена микроорганизмами, большинство из которых относятся к условно-патогенным. Под влиянием определенных факторов некоторые виды микрофлоры из условно-патогенных они становятся патогенными. Этому способствует снижение местного и общего иммунитета, проникновение микроорганизмов в глубь тканей при травме, нарушение их симбиотического равновесия (при применении некоторых лекарств).

Слизистая оболочка ввиду своей обширности имеет самый вариабельный состав микрофлоры: на поверхности преимущественно выделяется грамотрицательная анаэробная флора (вейлонеллы, фузобактерии, лептотрихии) и стрептококки. В подъязычных складках и криптах слизистой преобладают облигатные анаэробы, на слизистой твердого и мягкого неба встречаются стрептококки и коринебактерии. С поверхности языка высеваются, главным образом аэробные виды. Доминирующими являются стафилококки, стрептококки (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis*) микрококки, пептококки, вейлонеллы, коринебактерии. Чаще, чем из других отделов полости рта, с поверхности языка высеваются энтеробактерии. На слизистой оболочке щек микроорганизмов немного. Это связано с тем, что гликопротеины слюны тормозят прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. Микрофлора этой области представлена, в основном, стрептококками и актиномицетами.

Инфекции, поражающие слизистую оболочку рта, можно разделить на две группы: первичные и вторичные. К первичным относят такие заболевания, при которых входными воротами инфекции является слизистая оболочка рта. При вторичных инфекциях слизистая оболочка является местом проявления общих системных заболеваний человека - кишечных, респираторных и других. Проявления первичных и вторичных заболеваний полости рта зависят от патогенности возбудителя и от состояния иммунной системы человека, а также от местных неспецифических механизмов защиты. Инфекционные заболевания слизистой оболочки рта (инфекционные стоматиты) можно разделить на бактериальные, вирусные и грибковые.

Бактериальные стоматиты

К ним относятся гнойные заболевания слизистой оболочки рта. Возбудителями чаще являются представители нормальной микрофлоры полости рта, хотя экзогенное заражение также имеет место. Наиболее часто встречаются стафилококки и стрептококки, реже гонококки, фузобактерии в симбиозе со спирохетами, анаэробными бактериями. Воспалительный процесс может протекать в различных клинических формах: фурункулы, гингивостоматит, заеда, хронические трещины губ, хроническая язвенная пиогенная гранулема. При всех этих формах появляются эрозии с гнойным отделяемым.

Стрептококковые заеды. В углах рта появляются эрозии малинового цвета, покрытые белым легко снимающимся налетом. Границы эрозий четкие, при сомкнутых губах не заметны. Одновременно может поражаться слизистая углов рта, которая мацерируется, приобретает перламутровую окраску. Заболевание чаще двустороннее, имеет хроническое течение с склонностью к рецидивам.

Гонококковый стоматит. Гонококк (*Neisseria gonorrhoeae*) является возбудителем венерических заболеваний (гонореи). При проникновении возбудителя через слизистую ротовой полости, развивается гонококковый стоматит, который проявляется гиперемией, отеком на слизистой оболочке рта, небольшими эрозиями с вязким слизисто-гнойным секретом. У новорожденных, родившихся от матерей, больных гонореей, наряду с бленнореей может возникнуть гонорейный стоматит, для профилактики которого рот новорожденных сразу после рождения обрабатывают антисептиком.

Фузоспирохетоз. (Язвенно-некротический стоматит Венсана) является смешанной инфекцией, вызываемой ассоциациями микроорганизмов – фузобактериями, превотеллами и бореллиями (*F. necroforum*, *P. intermedia*, *B. vincentii*). Фузоспирохетоз возникает при ослаблении защитных сил организма, (переохлаждение, гиповитаминозы, недостаточность секреторного IgA, различные стрессовые состояния, иммунодефициты, сопровождающиеся нейтропенией).

Заболевание протекает в форме острого и хронического воспаления. На слизистой образуются некротические налеты с серовато – желтоватого цвета. Часто комбинируется с язвенно-пленочной ангиной Венсана и может прогрессировать в острый некроз мягких тканей полости рта и лица – ному (водяной рак).

Сифилис – хроническое инфекционное заболевание организма, вызванное бледной трепонемой (*Treponema pallidum*). Основной путь заражения – контактный. Поражение слизистой оболочки полости рта различное, в зависимости от периода болезни.

Первичный период – длится 6–7 нед., элементы поражения – твердые шанкры (язва с плотными краями, ровным дном, наполненная жидкостью содержащей трепонемы), которые часто локализуются на языке, красной кайме губ, но могут быть и на других участках. Шанкры чаще единичные, могут иметь нетипичный вид, ссадины, эрозии, трещины.

Вторичный период часто проявляется только в полости рта. Формы проявления – розеолы, папулы, пустулы. Локализация – чаще зев, мягкое небо, слизистая щек, языка. В углах рта могут быть трещины, расположенные на инфильтрированном основании. Сифилитические папулы белого цвета с воспалительным ободком и четкими контурами. Они могут эрозироваться, на их поверхности появляется большое количество бледных трепонем. При вторичном сифилисе возможно два варианта сифилитической ангины: катаральная в виде сливных пятен ярко-красного цвета, язвенно-некротическая ангина с появлением эрозий или язв на фоне беловатого эпителия. Ангины характеризуются отсутствием боли. Продолжительность - от 4-6 нед. до 6 мес.

Третичный сифилис в полости рта проявляется в виде гумм, бугоркового сифилиса, склерозирующего глоссита. При расположении гумм на твердом небе может наблюдаться некроз и секвестрация кости с образованием дефекта. Бугорковый сифилис обычно локализуется на губах, бугорки безболезненные, имеют синюшно – красный цвет, быстро распадаются с образованием язв.

При врожденном сифилисе первые симптомы проявляются уже на 1–2 месяце жизни. Губы становятся отечными, утолщенными, желто-красного цвета, на поверхности пораженной слизистой оболочки рта появляются язвы, которые в дальнейшем рубцуются. Особенно характерны рубцы в углах рта (рубцы Робинсона-Фурнье).

Туберкулез. Туберкулез слизистой оболочки полости рта возникает в результате заноса инфекции из первичного легочного очага. Возбудителем туберкулеза человека являются *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Процесс чаще всего локализуется на десне верхней челюсти и в области передних зубов, на верхней губе, языке и на твердом небе. Заболевание начинается с появления туберкулезного красного бугорка 1–3 мм мягкой консистенции, который в центре разрушается с образованием язвы. Бугорки располагаются группами, при расположении их на губах образуются кровянистые корки, болезненные трещины. Микобактерии туберкулеза в трещинах обнаруживаются не всегда. Туберкулезные язвы быстро разрастаются, они не глубокие, с неровными краями, болезненные. Окружающие слизистые отечны.

Вирусные стоматиты

Поражения слизистой оболочки рта наблюдаются при многих вирусных инфекциях. Сопутствующие болезни – дизбактериоз, грибковый или медикаментозный стоматит осложняют течение вирусной инфекции.

Поражения слизистой оболочки рта и красной каймы губ чаще других вызывают **вирусы герпеса.**

Герпес- вирусы относятся ДНК-содержащим вирусам, сем. *Herpesviridae*. Проявляют себя на слизистой оболочке полости рта следующие представители:

- вирус *Herpes simplex* (простой герпес): ВПГ-1 – *herpes labialis* и ВПГ-2 – *herpes genitalis*;
- вирус варицелла-зостер (вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса);
- вирус Эпштейна-Барр;
- вирус цитомегалии;
- вирус герпеса 8-го типа, (вероятный участник развития саркомы Капоши).

Общие свойства всех вирусов группы герпеса сходны. Возбудители способны длительно существовать в организме хозяина; отличаются тропностью к форменным элементам крови (особенно лимфоцитам), что приводит к снижению функциональной активности и гибели клеток, нарушению звеньев иммунитета, особенно клеточного. У больных герпес-инфекцией резко снижена продукция интерферонов, активность естественных киллеров и увеличена способность формировать инфекционные иммунные комплексы. Все вирусы этой группы обладают онкогенными свойствами, провоцируют аутоаллергические процессы.

Первичная герпетическая инфекция возникает при первом контакте с вирусом. В 80–90% случаев она протекает в латентной форме, и только в 10–20% имеются клинические проявления – острая инфекция.

Клиника первичного простого герпеса определяется местом внедрения вируса, а при вторичном герпесе - местом выхода в ткани. Характерными проявлениями герпетической инфекции являются: везикулярные высыпания, жжение, зуд, отечность. При остром стоматите заболевание начинается остро: повышение температуры до 39–40°C, интоксикация, поражения слизистой оболочки, языка, губ. К концу 3–5 суток пузырьки лопаются и образуются эрозивные поверхности, в последующем покрывающиеся корками. При обширных поражениях присоединяется бактериальная флора.

Вирусы простого герпеса по антигенной структуре подразделяют на два типа – ВПГ-1 и ВПГ-2. Они имеют перекрестно-реагирующие и типоспецифические антигены. ВПГ-1 обнаруживается при герпетической лихорадке – наиболее распространенной герпетической инфекции человека. Этот вирус вызывает также гингивостоматит, герпетическую экзему. Острым герпетическим гингивостоматитом болеют чаще всего дети от 6 мес. до 3 лет. У детей до 6 мес. обычно сохраняются антитела, полученные от матери и предохраняющие их от заражения. При отсутствии антител заболевание протекает тяжело и может наблюдаться генерализация процесса.

Патогенез развития рецидивирующего герпетического стоматита связывают с иммунодефицитным состоянием, поскольку обострение протекает на фоне снижения количества Т- и В-лимфоцитов, уменьшения количества IgG и резкого снижения уровня лейкоцитарного интерферона. Рецидивы связаны с активацией латентной инфекции в нервных ганглиях, где персистирует вирус.

Ветряная оспа и опоясывающий лишай – первичная системная инфекция.

При ветряной оспе высыпания в виде пузырьков локализуются в полости рта, на лице, туловище, конечностях. После вскрытия пузырьков образуются эрозии. Вирус попадает в нервные ганглии и персистирует пожизненно. Активация вируса проявляется виде опоясывающего герпеса. При опоясывающем лишае типичные герпетические поражения появляются по ходу пораженных нервов на одной стороне лица. Этому сопутствует ганглионеврит, сопровождающийся крайне выраженной болезненностью.

Среди **пикорнавирусов** выделяют вирус Коксаки А, являющийся возбудителем герпетической ангины, которая проявляется везикулярными высыпаниями на фоне общей гиперемии слизистой оболочки рта. Пузырьки быстро лопаются, и на их месте образуются афты с серовато-белым дном. Процесс протекает обычно благоприятно и заканчивается выздоровлением к концу 1-й недели заболевания.

Вирусы Коксаки и ЕСНО вызывают везикулярный стоматит – пузырьчатку полости рта. Клинически заболевание протекает по типу везикулеза.

Вирусы **папилломы** вызывают образование бородавок. Инфекционные бородавки - это доброкачественные образования, проявляющиеся в форме плоских бородавок, остроконечных кондилом, папиллом слизистой оболочки рта. Чаще эти вирусы поражают детей и юношей. Заражение происходит в результате прямого контакта с больным или через предметы общего пользования.

Слизистая оболочка рта может поражаться другими вирусными заболеваниями, однако такой процесс носит кратковременный характер и не причиняет особых

неприятностей больному. Его следует рассматривать как местное поражение, локализующиеся в области слизистой оболочки рта, вследствие общих нарушений со стороны разных систем организма человека.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Одним из ранних клинических симптомов СПИДа («преСПИД») является кандидоз слизистой оболочки рта. В этой связи нередки случаи обращения ВИЧ-инфицированных к стоматологу по поводу кандидозного стоматита и других поражений: атипичного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, герпетических и рецидивирующих пузырьковых высыпаний на эритематозном основании, которые приводят к образованию язв в полости рта. Нередко наблюдаются смешанные инфекции с участием бактерий, дрожжеподобных грибов и вирусов, которые проявляются в виде некротизирующего гингивита. Вторая группа клинических проявлений ВИЧ-инфекции - злокачественные опухоли – также могут обнаруживаться в полости рта. Свыше 30% больных ВИЧ-инфекцией страдают саркомой Капоши – сосудистой опухолью лимфоэндотелиального происхождения, которая, возможно, связана с вирусом герпеса 8 типа. При этом заболевании поражаются слизистая оболочка рта и регионарные лимфатические узлы. У больных ВИЧ-инфекцией нередко возникают папилломы и кондиломы вирусного происхождения, а также чешуйчатые карциномы в полости рта и пищеводе.

Грибковые стоматиты

Поверхностные фунгальные инфекции (микозы) нередко встречаются у людей с иммунодефицитами. Самым частым поверхностным микозом является кандидоз. Кандидоз – это заболевание, которое вызывается дрожжеподобными грибами рода кандиды *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, при ослаблении иммунной системы микроорганизма из условно-патогенных становятся патогенными микроорганизмами. Грибы рода *Candida* – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, способные образовывать псевдомицелий – нити из удлиненных клеток, бластоспоры – клетки-почки, сидящие на перетяжках псевдомицелия, хламидоспоры – споры с двойной плотной оболочкой. Главным признаком, отличающими грибы рода *Candida* от истинных дрожжей, является наличие псевдомицелия, аксоспор, т.е. спор внутри клеток, способность образовывать бластоспоры и хламидоспоры.

Грибы *Candida* факультативные анаэробы, хорошо растут в слабо-кислой среде (рН 5,8–6,5), при температуре 30–37⁰С, могут длительно переносить резко кислые среды. Способны выделять ферменты, разрушающие клеточные элементы и ткани. Выделяют адгезины и токсины.

Факторы риска кандидоза слизистой оболочки полости рта: иммунодефициты, сахарный диабет, кандидоз гениталий, недостаток витаминов. Прием иммунодепрессивных препаратов (глюкокортикоиды, цитостатики), использование антибиотиков, нарушает баланс микрофлоры и иммунной системы организма. Профессиональным фактором риска служит работа на предприятиях по производству витаминно-кормовых концентратов.

Кандидоз слизистой оболочки полости рта может быть обусловлен экзогенным и эндогенным заражением. Грибы могут попасть в организм с предметов обихода, посуды, игрушки, с пищей (чаще в молочных продуктах). Грибами могут быть обсеменены фрукты, фруктовые массы. Источником грибов могут быть дикие птицы (голуби, утки, гуси) и молодняк домашних животных (котята, щенки, ягнята, телята). Каналом инфицирования детей в роддомах является медицинский персонал, оборудование, пеленки, клеенки, соски. Для новорожденных источником заражения может являться мать. Заражение возможно с кожи соска и рук, со слизистой оболочки полости рта, через ротовую жидкость. При возникновении дисбактериозов ротовой полости наблюдается активация собственных грибов рода *Candida* и увеличение их количества и активности.

По течению болезни различают формы:

Острый кандидоз:

- острый псевдомембранозный (молочница) – самая распространенная форма поражения СОРП, которой болеют грудные дети. На слизистой оболочке полости рта появляется налет – белые и синевато-белые пятна, напоминающие творожистые массы, скопление которых на разных участках неодинаково. Налет состоит из десквамированных клеток эпителия, фибрина, остатков пищи, бактерий, нитей мицелия, кератина. Налет легко соскабливается, под ним обнаруживается гиперемированный участок (пятно, эритема). В тяжелых случаях образуется плотный налет, который с трудом соскабливается, обнажая эрозированную кровоточащую поверхность. Поражаются могут все участки слизистой (чаще слизистая неба), язык, губы, щеки. Если острый псевдомембранозный не лечить, он может перейти в острую атрофическую форму.
- острый атрофический кандидоз. Слизистая гиперемированна, огненно-красного цвета, сухая, что затрудняет свободное открывание рта, вызывает болезненность при разговоре, приеме пищи, прикосновении. Слизистая оболочка языка атрофированная, сосочки сглажены, язык ярко красный, гладкий. Налет отсутствует.

Хронический кандидоз:

- хронический гиперпластический кандидоз. На гиперемированной слизистой оболочке ротовой полости появляются плотно спаянные папулы и бляшки, образующие неровную поверхность (бульжная мостовая). Бляшки серо-белого цвета, плотно спаяны с подлежащими тканями, при соскабливании не снимаются (при удалении кровоточащая эрозивная поверхность). Налет чаще располагается на спинке языка. Наличие бляшек свидетельствует о фиксации и вращении гриба в слизистую полости рта.
- хронический атрофический кандидоз. Слизистая ярко-красного цвета, отечна. Налет в небольшом количестве выявляется в складках твердого неба, легко снимается. Под налетом обнаруживается гиперемированный участок. В полости рта выражена сухость. В углах рта эрозии, покрытые белым налетом, тонкими и мягкими чешуйками перламутного цвета. Эрозия сухая, слабо мокнущая, корочки нежные. При отсутствия лечения возможно поражение глотки, зева, пищевода, генерализация процесса.

Организация взятия патологического материала от стоматологического больного и его микробиологическое исследование

Успех лабораторной диагностики заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, в значительной степени зависит от правильности сбора материала для исследований, особенно это касается бактериологических и вирусологических методов, при которых ошибки взятия материала от больного, задержка при отправлении в лабораторию, неправильная транспортировка и несоблюдение условий хранения материала могут быть причиной отрицательных результатов, а, следовательно, и ошибок в диагностике.

Выбор метода микробиологической диагностики

Выбор того или иного метода микробиологического исследования зависит от характера предполагаемого у больного патологического процесса, свойств возбудителя, места его максимальной концентрации и способов выделения из организма, а также интенсивности образования специфических антител против возбудителя в различные фазы заболевания.

В современной клинико-лабораторной службе для постановки микробиологического диагноза в распоряжении врача имеется 5 методов диагностики:

1. Микроскопический (бактериоскопический, вирусоскопический);
2. Бактериологический (вирусологический);
3. Биологический;
4. Серологический;
5. Аллергологический.

В настоящее время для диагностики большинства стоматологических заболеваний применяют бактериологические методы.

Способы забора и исследования патологического материала из полости рта

Непосредственной причиной большинства стоматологических заболеваний являются микроорганизмы - резиденты и поэтому предметом исследования в этих случаях является адаптированная к организму индигенная микрофлора, ее воздействие на организм и роль микробных ассоциаций в развитии болезней полости рта. Из этого своеобразия патологического процесса вытекают и особенности методов исследования.

При диагностике заболеваний полости рта вызванных патогенными микроорганизмами, таких как дифтерия, туберкулез, гонорея, кандидамикоз и др., используют традиционные методы: микробиологический, бактериологический, биологический, серологический, аллергологический.

Использование микробиологических методов при оппортунистических процессах (кариесе, пародонтите, афтозном стоматите и т.п.) направленно не на диагностику болезней, а на изучение этиологии и патогенеза этих весьма распространенных заболеваний и, соответственно, на рациональную их терапию.

При одонтогенных воспалительных процессах (периодонтитах, абсцессах, флегмонах и т. п.) эти методы могут быть использованы для контроля проводимого лечения, прогнозирования исхода болезни и определения чувствительности микробной ассоциации к антибиотикам.

При стоматологических заболеваниях в качестве исследуемого материала можно изучать зубную бляшку, ротовую жидкость, содержимое десневого желобка или патологического десневого кармана, материал из кариозной полости, корневых каналов, гранулемы, гнойное отделяемое, пунктаты, соскобы и мазки-отпечатки со слизистой оболочки или элементов поражения. В практической стоматологии чаще исследуют мазки-отпечатки со слизистой оболочки, гнойное отделяемое и пунктаты.

Учитывая, что полость рта омывается ротовой жидкостью, содержащей определенные виды бактерий, при заборе материала из различных участков следует исключить попадание в пробу слюны. Для этого исследуемую область обкладывают стерильными ватными тампонами. Перед забором материала нельзя обрабатывать полость рта бактерицидными препаратами, а также необходимо выяснить у больного, не принимал ли он в течение последних 3 нед антибиотики. Т.к. большая часть резидентов полости рта является облигатными анаэробами, при заборе материала и его транспортировке необходимо соблюдать условия анаэробии. Клинические образцы для культивирования строгих анаэробов следует транспортировать в лабораторию, максимально защищая их от воздействия кислорода воздуха. Используют специальные флаконы, заполненные газом, не содержащим кислорода. Уколом иглы через резиновую крышку, плотно завальцованную, во флакон вносят исследуемый материал. Материал можно транспортировать прямо в шприце, на кончик которого надета стерильная пробка.

Забор материала и исследование зубной бляшки

Состав зубной бляшки можно изучать с помощью микроскопического и бактериологического методов.

Перед снятием зубного налета необходимо провести тщательную гигиеническую обработку полости рта, используя различные механические методы и контролируя

обработку. С этой целью пользуются специальными красящими растворами, определяя зону зубного налета.

При исследовании зубной бляшки используются:

- методика забора бляшки с поверхности зуба;
- методика дисперсии материала бляшки;
- методика микроскопического подсчета и подсчета выживаемости микробов при культивировании.

Методика взятия материала зубной бляшки. Бляшка, расположенная на доступной гладкой поверхности зуба (щечная, язычная), может быть снята путем соскабливания обычным стерильным инструментом: экскаватором, скейлером. Для снятия бляшки с проксимальных поверхностей можно использовать стерильную нитку. Бляшку из ямок, фиссур можно получить острым зондом или заостренной ортодонтической проволокой. В некоторых случаях материал берут маленькими стерильными ватными тампонами. Однако из-за плотности прилипания бляшки и трудности ее снятия этот способ используется только для изучения начальной стадии колонизации микробов на эмали. Наддесневую зубную бляшку можно снять стерильными экскаватором или скейлером.

Сложнее получить материал из патологического десневого кармана, где часть бактерий находится в фиксированном состоянии на поверхности корня, а другие – в свободном состоянии в десневой жидкости.

Забор материала из десневого кармана для микроскопического исследования можно проводить на целлулоидные узкие пластинки, которые осторожно вводят в карман и прижимают к поверхности корня со стороны десны. С внутренней стороны пластинки прилипают микробы с корневой части зуба, с наружной – свободно находящиеся в десневой жидкости микробы.

Материал из кармана можно также брать с помощью стерильной кюретажной ложечки или проволокой с ложбинкой. С удаленных зубов можно сделать соскобы или приготовить гистологические срезы.

Для бактериологического исследования материал должен быть сразу после забора помещен в транспортную питательную среду с целью сохранения жизнеспособности микробов.

Методика дисперсии материала бляшки. Точность определения количества и видов бактерий в бляшке зависит от тщательности дисперсии материала.

Можно разбивать конгломераты бляшки путем встряхивания со стеклянными бусами в гомогенизаторе, обработкой материала в ультразвуковых дезинтеграторах. Однако ультразвук может вызвать гибель некоторых бактерий: особенно чувствительны к ультразвуковой обработке спирохеты и некоторые грамотрицательные бактерии. В связи с этим обработку ультразвуком обычно проводят, в течение 10 сек.

Забор и исследование ротовой жидкости (слюны)

Забор ротовой жидкости проводят у больных утром через 2 ч после приема пищи. Нестимулированную слюну собирают в течение 10 мин. в стерильные пробирки. Стимулированную слюну получают после нанесения на спинку языка 1–2 капель стерильного 2% раствора лимонной кислоты или жевания 5 г. парафина в течении 30 сек. Паротидную слюну получают путем введения в проток специальной стерильной канюли.

Забор материала из кариозной полости

Кариозную полость обрабатывают стерильным бором, убирая поверхностные слои размягченного дентина, смоченного слюной. Не допуская попадания в исследуемый материал слюны, другим стерильным бором обрабатывают полость, берут дентин и с помощью стерильной гладилки помещают в транспортную среду.

Забор материала из корневых каналов

Материал из корневых каналов берут корневыми иглами, на которых находятся стерильные ватные турунды.

Забор десневой жидкости

Из десневого желобка, патологического десневого кармана материал можно брать маленькой стерильной кюретажной ложечкой, скейлером. Десневую жидкость можно собирать по принципу капиллярности стерильной микропипеткой, стерильными фильтровальными полосками, стерильными нитками.

Соскобы со слизистой оболочки

Соскоб со слизистой оболочки, спинки языка можно делать стерильным шпателем, гладилкой. Перед взятием материала из эрозий, язв необходимо удалить поверхностный налет сухим или смоченным изотоническим раствором тампоном, не применяя антисептических препаратов. Этот материал может быть использован для микроскопического и бактериологического методов исследования.

В некоторых случаях можно делать мазки-отпечатки со слизистой оболочки или элементов поражения. Для этого сухое обезжиренное стекло с зашлифованными краями прикладывают несколько раз к исследуемому участку. Если имеются труднодоступные места, то можно для забора материала использовать стерильные резиновые столбики, приготовленные из ластиковой резинки, которые прикладывают сначала к пораженному участку, а затем к стеклу.

Ведущую роль в развитии воспалительных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области играют облигатно-анаэробные и микроаэрофильные бактерии, что определяет необходимость обязательного использования техники анаэробного культивирования при диагностике данной патологии. Особое значение это имеет при гнойно – воспалительных процессах – флегмонах, абсцессах, фасциитах, остеомиелитах челюстно-лицевой области, когда адекватная антибактериальная терапия с учётом чувствительности выделенных из воспалительного очага бактерий является залогом успешного лечения больного в послеоперационном периоде.

Поэтому бактериологический метод исследования материала при данной патологии включает обычно параллельное поэтапное исследование в аэробных (традиционным методом) и анаэробных условиях. Для создания анаэробных условий в настоящее время обычно используют анаэростаты и газбоксы. Они представляют собой герметичные камеры, из которых с помощью вакуум-насоса откачивают атмосферный воздух, а затем заполняют бескислородными газовыми смесями. Оптимальной для развития облигатных анаэробов является смесь, состоящая из 80% азота, 10% углекислого газа, 10% водорода. Для нейтрализации остаточного кислорода в анаэростаты помещают палладиевые катализаторы, пиррогалол или другие химически редуцирующие кислород соединения.

Патологический материал при абсцессах, флегмонах и фасциитах берут пункцией с помощью толстой иглы и доставляют в лабораторию в шприце (воткнув иглу в стерильную резиновую пробку) или поместив в транспортную среду (Стюарта или тиогликолевую). В процессе оперативного вмешательства материал забирают с помощью стандартного ватного тампона, который помещают транспортную среду. Транспортные среды, благодаря особенностям своего состава, обеспечивают резкое снижение метаболизма микроорганизмов и возможность длительного сохранения их жизнедеятельность (от 6 до 12 ч).

Микроскопический подсчет, подсчет выживаемости микробов при культивировании

Прямой микроскопический подсчет суспензированных микроорганизмов можно осуществлять в камере Горяева. Можно также изучать материал в темном поле или при фазово-контрастном микроскопировании.

Подсчет жизнеспособных клеток из взятого образца проводят методом серийных разведений в стерильном физиологическом растворе (1:10, 1:20 и т.д.). Из каждого разведения определенный объем засевают на поверхность плотной среды, после инкубации подсчитывают количества КОЕ и пересчитывают количество на исходный объем.

Бактериологическое исследование

1 этап – получение изолированных колоний. Обычно выполняется на чашках Петри с 5% анаэробным гемагаром – питательной средой, которая помимо нативной крови содержит такие факторы роста анаэробных бактерий как гемин (витамин К) и менадион. Среда является универсальной для роста большинства видов анаэробных и аэробных бактерий.

При возможности оценки количества материала (масса в г или объем в мл) проводят количественное исследование с последующим расчетом числа выросших колоний на единицу количества материала - КОЕ.

Существует 2 основных метода количественного исследования:

1. Метод разведения в жидкой питательной среде, например, в тиогликолевой или в сахарном бульоне. Готовят разведение исходного объема материала в 10, 100, 1000 и т.д. раз, а затем делают посев на отдельные чашки Петри в количестве 0,1 мл и равномерно распределяют материал по поверхности анаэробного гемагара.
2. Метод распределения (по Гольду и его модификации). Из определенного объема транспортной среды, после предварительного перемешивания, делают посев в 1 сектор чашки Петри и тщательно растирают материал петлей. После чего петлю прожигают и из 1 "грязного" сектора выполняют 3 линейных штриха во 2 сектор, затем также в 3 и 4.

Независимо от методики, чашки Петри с анаэробным гемагаром культивируют в анаэроостате или газбоксе при температуре 37⁰ С до 7-10 дней, хотя большая часть анаэробов дает хороший рост колоний уже на 3–4 день. При макроскопическом и микроскопическом изучении выросших колоний проводят сопоставление морфологии самих бактерий и колоний, которые они формируют, при выращивании в анаэроостате и полученных 5% кровяном агаре в аэробных условиях.

Принципиальное значение для дальнейшей идентификации имеет проведение теста на наличие каталазы: материал колонии смешивают на предметном стекле с каплей 0,5% перекиси водорода – активное образование пузырьков газа свидетельствует о наличии у данного микроба фермента каталазы, что обычно характерно для факультативно-анаэробных бактерий. Основные виды облигатно-анаэробных бактерий каталазу не продуцируют.

2 этап – получение чистой культуры. Выполняется на жидких (тиогликолевая среда, среда Китта-Тароцци, сердечно-мозговой бульон) или полужидких средах (с добавлением 0,5% агар-агара). Материал из изолированной колонии переносят в пробирку с одной из указанных сред, которые затем желательнее поместить в анаэроостат. Чистые культуры получают через 3–5 дней культивирования при температуре 37⁰ С.

3 этап – идентификация чистой культуры. Для определения вида выделенной при анаэробном культивировании чистой культуры, также как и при традиционном, используется определение комплекса морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и хемотаксономических свойств. При необходимости проводится фаготипирование, определение чувствительности к антибиотикам методом дисков или методом серийных разведений.

4 этап – заключение. На основании полученных данных о морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойствах выделенной культуры выносится заключение о принадлежности ее к определенному роду и виду микроорганизмов. В случае определения чувствительности к антибиотикам анализируется антибиограмма.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ЭЛЕКТИВНОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДОЙ ДЛЯ СТАФИЛОКОККОВ ЯВЛЯЕТСЯ
 - 1) кровяной агар
 - 2) желточно-солевой агар
 - 3) желчный агар
 - 4) сахарный агар
2. В СОСТАВЕ СТАФИЛОКОККОВ ПРИСУТСТВУЕТ
 - 1) белок А
 - 2) белок М
 - 3) Vi-антиген
 - 4) H-антиген
3. ПО ТИПУ ДЫХАНИЯ СТРЕПТОКОККИ ЯВЛЯЮТСЯ
 - 1) факультативными анаэробами
 - 2) аэробами
 - 3) анаэробами
 - 4) микроаэрофилами
4. В СОСТАВЕ СТРЕПТОКОККОВ ПРИСУТСТВУЕТ
 - 1) белок А
 - 2) белок М
 - 3) Vi-антиген
 - 4) H-антиген
5. ВОЗБУДИТЕЛЬ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ КУЛЬТИВИРУЕТСЯ НА
 - 1) мясопептонном агаре
 - 2) мясопептонном бульоне
 - 3) сахарном бульоне
 - 4) среде, содержащей сыворотку крови.
6. ВОЗБУДИТЕЛЬ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПЕРЕДАЕТСЯ ЧЕЛОВЕКУ
 - 1) воздушно-капельным путем
 - 2) алиментарным путем
 - 3) трансмиссивным путем
 - 4) половым путем
7. ВОЗБУДИТЕЛЬ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫЗЫВАЕТ ЗАБОЛЕВАНИЕ
 - 1) человека
 - 2) кролика
 - 3) морской свинки
 - 4) мыши
8. ОСНОВНЫМ ПУТЕМ ПЕРЕДАЧИ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ
 - 1) алиментарный
 - 2) половой
 - 3) воздушно-капельный
9. ГОНОКОККОВАЯ ВАКЦИНА ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ
 - 1) профилактики
 - 2) лечения
 - 3) диагностики
 - 4) лечения и диагностики
10. МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ
 - 1) фекально-оральный
 - 2) контактный
 - 3) искусственный
 - 4) трансмиссивный

11. ИММУНИТЕТ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ДИЗЕНТЕРИИ
- 1) кратковременный (6-12 месяцев), видоспецифический
 - 2) кратковременный (6-12 месяцев), типоспецифический
 - 3) продолжительный (2 - 3 года), типоспецифический
 - 4) пожизненный, видоспецифический
12. ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИЗЕНТЕРИИ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) бактериоскопический метод
 - 2) бактериологический (выделение культуры и её идентификация)
 - 3) биологический и серологический методы (серологические реакции)
 - 4) аллергологический метод
13. ОСНОВНЫМ ИСТОЧНИКОМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНОГО ИЕРСИНИОЗА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) различные виды животных (свиньи, крупный рогатый скот, лошади)
 - 2) различные виды птиц (голуби, воробьи)
 - 3) синантропные и дикие грызуны (серая и черная крысы, домовая и полевая мыши)
 - 4) собаки, кошки
14. ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ У *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* КОНТРОЛИРУЮТСЯ
- 1) профагом
 - 2) генами плазмид
 - 3) генами хромосомы (генофора)
 - 4) генами хромосомы (генофора) и генами плазмид
15. НАИБОЛЕЕ ПОРАЖАЕМЫМИ ОРГАНАМИ ПРИ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗЕ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) сердце, костный мозг
 - 2) нервная и эндокринная системы
 - 3) выделительная (почки) и мышечная системы
 - 4) желудочно-кишечный тракт, печень, суставы
16. ПРИРОДНЫМИ ОЧАГАМИ ЧУМЫ В РОССИИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) европейская часть России и Урал
 - 2) Дальний Восток и Якутия
 - 3) тундровая часть Сибири
 - 4) Прикаспийская низменность, Северный Кавказ, Горный Алтай, Забайкалье
17. К ОСНОВНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ФОРМАМ ЧУМЫ ОТНОСЯТСЯ
- 1) менингеальная и менингоэнцефалитическая
 - 2) геморрагическая тромбогеморрагическая
 - 3) энтероколитическая и гастроэнтероколитическая
 - 4) кожная, бубонная, первичная лёгочная и первичная септическая.
18. KAUFFMANN И WHITE РАЗДЕЛИЛИ САЛЬМОНЕЛЛ НА ГРУППЫ НА ОСНОВАНИИ РАЗЛИЧИЙ
- 1) H- антигена
 - 2) Vi-антигена
 - 3) O-антигена
 - 4) K-антигена
19. ПРИ БРЮШНОМ ТИФЕ В ПЕРВУЮ НЕДЕЛЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСНОВНЫМ МАТЕРИАЛОМ ДЛЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) моча
 - 2) испражнения
 - 3) кровь
 - 4) желчь

20. ОТЛИЧИТЕЛЬНЫМ ПРИЗНАКОМ РОСТА H-ФОРМ ПРОТЕЕВ НА СВЕЖЕМ МЯСОПЕПТОННОМ АГАРЕ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) появление промежуточных RS-колоний
 - 2) появление изолированных S-колоний
 - 3) образование R-колоний
 - 4) ползучий рост
21. ПРИ СОХРАНЕНИИ И РАЗМНОЖЕНИИ САЛЬМОНЕЛЛ В ПРОДУКТАХ
- 1) их внешний вид и вкус не меняются
 - 2) появляется запах прогорклого масла
 - 3) появляется зловонный запах
 - 4) появляется гнилостный запах
22. ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ПРОДУКЦИИ ИНДОЛА ХОЛЕРНЫМИ ВИБРИОНАМИ В ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ НЕОБХОДИМО ПРИСУТСТВИЕ
- 1) L-валина
 - 2) L-серина
 - 3) L-триптофана
 - 4) L-фенилаланина
23. ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕРЫ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) бактериоскопический метод (окраска по Граму, иммунофлюоресцентный метод)
 - 2) бактериологический (выделение культуры и её идентификация)
 - 3) серологический метод (РА, реакция иммобилизации вибрионов, РНГА, ИФА)
 - 4) аллергологический метод
24. ФАКТОРЫ АДГЕЗИИ, СЦЕПЛЕНИЯ, КОЛОНИЗАЦИИ, КОЛИЦИНОГЕННОСТИ И ИНВАЗИИ У E. COLI КОНТРОЛИРУЮТСЯ
- 1) плазмидными генами
 - 2) хромосомными генами
 - 3) генами вирулентных фагов
 - 4) генами умеренных фагов
25. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОТОНИНОВ LT (LABILE TOXIN) И ST (STABLE TOXIN), А ТАКЖЕ ЦИТОТОКСИНОВ SLT-I И SLT-II (SHIGA-LIKE TOXIN) У E. COLI КОНТРОЛИРУЕТСЯ
- 1) плазмидными генами
 - 2) хромосомными генами
 - 3) генами вирулентных фагов
 - 4) генами умеренных фагов
26. СИНЕГНОЙНАЯ ПАЛОЧКА ИМЕЕТ
- 1) полярный жгутик
 - 2) истинную капсулу
 - 3) жгутик и капсулу
 - 4) образует споры
27. ИСТОЧНИКОМ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) животные
 - 2) больной человек и носитель
 - 3) птицы
 - 4) членистоногие
28. ГЕМОФИЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ ОТНОСЯТ К
- 1) хемоорганотрофам
 - 2) фотоорганотрофам
 - 3) фотолитотрофам
 - 4) хемолитотрофам
29. ВИРУЛЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУЛЯРЕМИИ ОБУСЛОВЛЕНА

- 1)наличием капсулы и экзотоксином
 - 2)экзо- и эндотоксином
 - 3)наличием капсулы и эндотоксином
30. ИСТОЧНИКОМ И РЕЗЕРВУАРОМ БРУЦЕЛЛЕЗА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)преимущественно сельскохозяйственные животные
 - 2)преимущественно больные люди
 - 3)преимущественно дикие животные
31. ПРИСТУПЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНОГО КАШЛЯ ПРИ КОКЛЮШЕ СВЯЗАНЫ С ДЕЙСТВИЕМ
- 1)аденилатциклазного токсина
 - 2)термостабильного коклюшного токсина
 - 3)трахеального токсина
 - 4)термолабильного токсина
32. БОЛЬНОЙ КОКЛЮШЕМ ПРЕДСТАВЛЯЕТ НАИБОЛЬШУЮ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗАРАЖЕНИЯ ОКРУЖАЮЩИХ
- 1)в течение первых 14 дней заболевания
 - 2)в течение всего заболевания
 - 3)в течение первых 25 дней заболевания
33. ОСНОВНЫМИ ФАКТОРАМИ ВИРУЛЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)капсула и экзотоксин
 - 2)спорообразование и экзотоксин
 - 3)капсула и спорообразование
34. ГРУППОВОЙ СОМАТИЧЕСКИЙ АНТИГЕН ВОЗБУДИТЕЛЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ ОБНАРУЖИВАЕТСЯ
- 1)в реакции агглютинации
 - 2)в реакции преципитации по Манчини
 - 3)в реакции термопреципитации по Асколи
35. У ВОЗБУДИТЕЛЯ СТОЛБНЯКА СПОРЫ РАСПОЛАГАЮТСЯ
- 1)терминально
 - 2)субтерминально
 - 3)центрально
 - 4)субтерминально и центрально
36. ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТОЛБНЯКА ПРИМЕНЯЕТСЯ
- 1)АКДС
 - 2)АДС
 - 3)АС
 - 4)противостолбнячная сыворотка
37. ВОЗБУДИТЕЛЬ БОТУЛИЗМА ПЕРЕДАЕТСЯ
- 1)алиментарным механизмом
 - 2)аспирационным механизмом
 - 3)трансмиссивным механизмом
 - 4)парентеральным механизмом
38. ПО РАСПОЛОЖЕНИЮ И КОЛИЧЕСТВУ ЖГУТИКОВ КЛОСТРИДИИ БОТУЛИЗМА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)перитрихами
 - 2)монотрихами
 - 3)амфитрихами
 - 4)лофотрихами
39. ПРИ РОСТЕ НА ЖИДКИХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ С.PERFRINGENS ОБРАЗУЮТ
- 1)придонный осадок
 - 2)пристеночный рост

- 3)поверхностно расположенную пленку
4)диффузное помутнение
40. БАКТЕРИОИДЫ ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ
- 1)палочки, располагающиеся попарно или короткими цепочками
2)кокки, располагающиеся гроздьями
3)диплококки
4)стрептобациллы
41. ДЛЯ ОКРАСКИ ДИФТЕРИЙНОЙ ПАЛОЧКИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ
- 1)метод Циля-Нильсена
2)метод Нейссера
3)метод Романовского-Гимза
4)метод Морозова-Пашена
42. ОСНОВНЫМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫМ ПРИЗНАКОМ ДЛЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ДИФТЕРИИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)наличие капсулы
2)наличие споры
3)форма и расположение
4)токсигенность
43. ГЛАВНАЯ РОЛЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ ДИФТЕРИИ ОТВОДИТСЯ
- 1)личной гигиене
2)иммунизации
3)асептике и антисептике
4)дезинфекции
44. МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА КУЛЬТИВИРУЮТСЯ НА
- 1)мясопептонном агаре
2)кровяном агаре
3)среде Левенштейна-Йенсена и среде Финна-II
4)среде Клауберга
45. НЕЗАВЕРШЕННЫЙ ХАРАКТЕР ФАГОЦИТОЗА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ОБУСЛОВЛЕН ТЕМ, ЧТО
- 1)микобактерии туберкулеза не поглощаются фагоцитами
2)микобактерии туберкулеза инактивируют лизосомальные ферменты
3)микобактерии туберкулеза препятствуют слиянию фагосом с лизосомами
46. ДЛЯ МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА МАЗКИ ОКРАШИВАЮТ
- 1)по методу Грамма
2)по методу Циля-Нильсена
3)по методу Нейссера
4)по методу Романовского – Гимзы
47. ПРОБА МАНТУ ОЦЕНИВАЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНО, ЕСЛИ
- 1)инфильтрат (папула) или гиперемия отсутствуют
2)диаметр инфильтрата 2-4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата
3)диаметр инфильтрата 5 мм и более.
48. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПРОВОДИТСЯ ВВЕДЕНИЕМ
- 1)вакцины БЦЖ
2)вакцины АКДС
3)иммуноглобулина человека нормального
4)туберкулина
49. АКТИНОМИЦЕТЫ – ЭТО
- 1)одноклеточные прокариоты

- 2)многоклеточные прокариоты
 - 3)одноклеточные эукариоты
 - 4)грибки
50. ИСТОЧНИКОМ АКТИНОМИКОЗА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)человек (больной, носитель)
 - 2)животные (больные)
 - 3)человек (больной или носитель), животные, некоторые объекты внешней среды (почва и растения)
 - 4)выделения больных животных, обсеменяющие некоторые объекты внешней среды
51. ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ АКТИНОМИКОЗА ИССЛЕДУЕМЫЙ МАТЕРИАЛ ЗАСЕВАЮТ НА
- 1)мясопептонный агар
 - 2)кровяной или сывороточные агары
 - 3)среду Сабуро
 - 4)среды Ресселя
52. ДЛЯ КОЖНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИНОМИКОЗА ВНУТРИКОЖНО ВВОДИТСЯ
- 1)туберкулин
 - 2)актинолизат
 - 3)пестин
 - 4)антраксин
53. ВХОДНЫМИ ВОРОТАМИ ДЛЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)ЖКТ
 - 2)слизистая тонкого кишечника
 - 3)слизистая толстого кишечника
 - 4)слизистая тонкого и толстого кишечника
54. ПО МОРФОЛОГИИ И СПОСОБНОСТИ ОКРАШИВАТЬСЯ ПО ГРАМУ ЛИСТЕРИИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)грамположительными кокками
 - 2)грамотрицательными кокками
 - 3)грамположительными палочками
 - 4)грамотрицательными палочками
55. СИФИЛИСОМ БОЛЕЮТ
- 1)животные
 - 2)только человек
 - 3)человек и животные
 - 4)человек и птицы
56. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА ВКЛЮЧАЕТ
- 1)биологический метод
 - 2)бактериологический метод
 - 3)аллергологический
 - 4)микроскопический и серологический методы
57. ВОЗВРАТНЫЙ ТИФ ВЫЗЫВАЮТ
- 1)риккетсии
 - 2)актиномицеты
 - 3)спирохеты
 - 4)микоплазмы
58. ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА ОТНОСИТСЯ К СЕМЕЙСТВУ
- 1)Bacillaceae
 - 2)Rickettsiaceae

- 3)Brucellaceae
4)Chlamydiaceae
59. ВОЗБУДИТЕЛЕМ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)Rickettsia prowazekii
2)Rickettsia typhi
3)Coxiella burneti
4)Rickettsia rickettsii
60. РИККЕТСИИ ПО МЕТОДУ ГРАМА ОКРАШИВАЮТСЯ
- 1)грамотрицательно (в красный цвет).
2)грамположительно (в фиолетовый цвет)
61. ДЛЯ РИККЕТСИЙ ХАРАКТЕРЕН
- 1)облигатный внеклеточный паразитизм
2)факультативный внутриклеточный паразитизм
3)облигатный внутриклеточный паразитизм
4)факультативный внеклеточный паразитизм
62. ИСТОЧНИКОМ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ СЫПНОМ ТИФЕ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)грызуны
2)больной человек
3)домашние животные
4)клещи
63. ОСНОВНЫМ ПУТЕМ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)половой
2)трансплацентарный
3)контаминационный
4)инокуляционный
64. МИШЕНЯМИ ДЛЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)макрофаги
2)эритроциты
3)Т - хелперы
4)клетки эндотелия капилляров.
65. РЕЦИДИВ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА НАЗЫВАЕТСЯ
- 1)болезнь Брилля-Цинссера
2)болезнь Боткина
3)болезнь Васильева – Вейля
4)болезнь Чагаса
66. ВОЗБУДИТЕЛЕМ ЭНДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)риккетсии Провачека
2)риккетсии Бернета
3)риккетсии Конори
4)риккетсии Музера
67. ПРИ БОЛЕЗНИ БРИЛЛЯ В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНОГО ОБНАРУЖИВАЮТСЯ
- 1)Ig G
2)Ig M
3)Ig A
4)Ig E.
68. МИШЕНЯМИ ДЛЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ КУ ЛИХОРАДКИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)макрофаги
2)эритроциты
3)тучные клетки

- 4)клетки эндотелия капилляров.
69. ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЛИХОРАДКИ КУ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ
- 1)живая вакцина
 - 2)анатоксин
 - 3)убитая вакцина
 - 4)иммуноглобулин
70. ВОЗБУДИТЕЛЕМ ОРНИТОЗА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)Chlamidia trachomatis
 - 2)Chlamidophila pneumoniae
 - 3)Chlamidophila psittaci
 - 4)Rickettsia rickettsii
71. МИКОПЛАЗМЫ ОТНОСЯТСЯ К КЛАССУ
- 1)Mollicutes
 - 2)Deuteromycetes
 - 3)Chlamidia
 - 4)Microsporea
72. ОСНОВНЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ МИКОПЛАЗМ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)половой и трансплацентарный
 - 2)трансмиссивный и контаминационный
 - 3)водный и пищевой
 - 4)контактно- бытовой
73. ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ ПРИМЕНЯЮТ
- 1)вакцину
 - 2)иммуноглобулин
 - 3)анатоксин
74. НУКЛЕОКАПСИД ГЕРПЕСВИРУСОВ ОРГАНИЗОВАН ПО
- 1)кубическому типу симметрии
 - 2)спиральному типу симметрии
 - 3)смешанному типу симметрии
75. НАИБОЛЬШЕЙ АНТИГЕННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ ВИРУС ГРИППА ТИПА
- 1)А
 - 2)В
 - 3)С
76. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИЧИНОЙ ЭПИДЕМИЙ И ПАНДЕМИЙ СТАНОВЯТСЯ ВИРУСЫ ГРИППА А СО СЛЕДУЮЩЕЙ АНТИГЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ
- 1)H5N1, H2N2, H3N2
 - 2)H1N1, H2N2, H3N2
 - 3)H5N2, H2N2, H3N2
77. С СИНДРОМОМ ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ СВЯЗАНЫ ПОРАЖЕНИЯ
- 1)мочеполовой системы
 - 2)костно-мышечной системы
 - 3)легких
 - 4)сердца, органов слуха и зрения
78. ОСНОВНЫМ ПУТЕМ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА КОРИ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)контактно-бытовой
 - 2)воздушно-капельный
 - 3)половой
 - 4)алиментарный
79. ВИРУС ПАРОТИТА ОТНОСИТСЯ К РОДУ
- 1)Rubulavirus
 - 2)Morbillivirus

- 3)Paramyxovirus
4)Pneumovirus
80. ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАРОТИТА ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)химическая вакцина
2)анатоксин
3)убитая вакцина
4)живая вакцина
81. ОЧАГИ НЕКРОЗА НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЩЕК ПРИ КОРИ НАЗЫВАЮТСЯ
- 1)пятна Бельского-Филатова-Коплика
2)пятна Киари – Авцина
3)пятна Рота
82. ВИРУС КОРИ ОТНОСИТСЯ К РОДУ
- 1)Rubulavirus.
2)Morbillivirus
3)Paramyxovirus
4)Pneumovirus
83. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА ВИРУСОВ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ЧЛЕНИСТОНОГИМИ, НАЗЫВАЕТСЯ
- 1)Арбовирусы
2)Филовирусы
3)Рабдовирусы
4)Ретровирусы
84. ВИРУС КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ОТНОСИТСЯ К СЕМЕЙСТВУ
- 1)Reoviridae
2)Togaviridae
3)Flaviviridae
4)Coronaviridae
5)Bunyaviridae
85. ВИРУС КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЧАЩЕ ВСЕГО ПЕРЕНОСИТСЯ КЛЕЩАМИ
- 1)Ixodes daminii
2)Ixodes persulcatus
3)Dermacentor pictus
4)Dermacentor marginatus
5)Ornithodoros papillipes
86. ДЛЯ ПЛАНОВОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ИСПОЛЬЗУЮТ
- 1)иммуноглобулин против клещевого энцефалита
2)вакцину против клещевого энцефалита
3)интерферон
4)индукторы интерферона
87. ИСТОЧНИКОМ ИНФЕКЦИИ ПРИ ОМСКОЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)ондатры
2)крупнорогатый скот
3)человек
4)птицы
88. НАИБОЛЬШЕЙ ВИРУЛЕНТНОСТЬЮ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ВИРУС ПОЛИОМИЕЛИТА
- 1)1 типа
2)2 типа
3)3 типа

- 4)2 и 3 типов
89. ВЫВЕДЕНИЕ ВИРУСА КОКСАКИ В ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ
- 1)с испражнениями
 - 2)с гнойным отделяемым
 - 3)с мочой
 - 4)с мокротой
90. К РОДУ ЭНТЕРОВИРУСОВ ОТНОСИТСЯ
- 1)вирус гепатита В
 - 2)вирус гепатита С
 - 3)вирус полиомиелита
 - 4)вирус кори
91. ПОЛИОМИЕЛИТНАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ВАКЦИНА СЕБИНА СОДЕРЖИТ
- 1)инактивированные вирусы полиомиелита
 - 2)аттенуированные вирусы полиомиелита
 - 3)антитела против вирусов полиомиелита
 - 4)протективные антигены вирусов полиомиелита
92. ВИРУС БЕШЕНСТВА ОТНОСИТСЯ К СЕМЕЙСТВУ
- 1)Rhabdoviridae
 - 2)Flaviviridae
 - 3)Orthomyxoviridae
 - 4)Paramyxoviridae
93. ВИРУС БЕШЕНСТВА ПЕРЕДАЕТСЯ
- 1)трансмиссивным механизмом
 - 2)контактным механизмом
 - 3)алиментарным механизмом
 - 4)аспирационным механизмом
94. ГЕНОМ ВИРУСА ГЕПАТИТА А ПРЕДСТАВЛЕН
- 1)однонитевой линейной + РНК
 - 2)двунитевой линейной +РНК
 - 3)однонитевой линейной -РНК
 - 4)двунитевой кольцевой ДНК
95. ВИРУС ГЕПАТИТА А ПЕРЕДАЕТСЯ
- 1)трансмиссивным механизмом
 - 2)фекально-оральным механизмом
 - 3)трансплацентарным механизмом
 - 4)контактным механизмом
96. СЕРДЦЕВИННЫЙ АНТИГЕН ВИРУСА ГЕПАТИТА В ОБНАРУЖИВАЕТСЯ
- 1)в крови
 - 2)в составе мембран гепатоцитов
 - 3)в моче
97. ОБНАРУЖЕНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБОЛОЧЕЧНОГО АНТИГЕНА ГЕПАТИТА В СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ
- 1)об активной репликации вируса гепатита В
 - 2)об иммунитете после вакцинации
 - 3)о носительстве
 - 4)о фазе серологического «окна» острого гепатита В
98. ВИРУС ГЕПАТИТА С ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)сложным РНК-содержащим
 - 2)сложным ДНК-содержащим
 - 3)простым РНК-содержащим
 - 4)простым ДНК-содержащим

99. РЕШАЮЩАЯ РОЛЬ В АДСОРБЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С ПРИНАДЛЕЖИТ РЕЦЕПТОРУ ГЕПАТОЦИТА
- 1)CD81
 - 2)CD18
 - 3)CD8
 - 4)CD4
100. НАИБОЛЬШУЮ ОПАСНОСТЬ ГЕПАТИТ Е ПРЕДСТАВЛЯЕТ
- 1)для наркоманов
 - 2)для беременных
 - 3)для всех категорий
101. МЕДЛЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ КОРИ НАЗЫВАЕТСЯ
- 1)болезнь Крейтцфельда-Якоба
 - 2)фатальная семейная инсомния
 - 3)подострый склерозирующий панэнцефалит
 - 4)скрепи
102. ПОРАЖЕНИЯ ЦНС, ВЫЗВАННЫЕ ПРИОНАМИ, ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ
- 1)кровоизлияниями
 - 2)васкулитами
 - 3)энцефалитом
 - 4)губкообразной энцефалопатией
103. ИСТИННЫЙ ДИМОРФИЗМ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ
- 1)*Histoplasma capsulatum*
 - 2)*Candida albicans*
 - 3)*Coccidioides immitis*
 - 4)*Cryptococcus neoformans*
 - 5)*Aspergillus flavus*
 - 6)*Microsporium canis*
104. ПОВЕРХНОСТНЫЕ МИКОЗЫ У ЧЕЛОВЕКА ЧАЩЕ ВЫЗЫВАЮТ
- 1)*Sporothrix schenckii*
 - 2)*Histoplasma capsulatum*
 - 3)*Pityrosporum furfur*
 - 4)*Paracoccidioides brasiliensis*
105. ОСНОВНЫМ СВОЙСТВОМ, ПО КОТОРОМУ ГРИБКИ ОТНОСЯТ К ТИПУ ДЕУТЕРОМУСОТА, ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)образование спор
 - 2)образование воздушного мицелия
 - 3)отсутствие способности размножаться половым путем
 - 4)способность поражать внутренние органы
106. УРОВСКУЮ БОЛЕЗНЬ ВЫЗЫВАЮТ ТОКСИНЫ ГРИБКОВ РОДА
- 1)*Fusarium*
 - 2)*Penicillium*
 - 3)*Aspergillus*
 - 4)*Claviceps*
107. ENTAMOEBA HISTOLYTICA ВЫЗЫВАЕТ
- 1)балантидиоз
 - 2)амебиаз
 - 3)лямблиоз
 - 4)трипаносомоз
108. ИНДИЙСКИЙ ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ ВЫЗЫВАЕТ
- 1)*Entamoeba histolytica*
 - 2)*Tripanosoma cruzi*
 - 3)*Leishmania donovani*

- 4) *Leishmania tropica major*
109. ENTAMOЕВА HISTOLYTICA ОТНОСИТСЯ К ТИПУ
- 1) Microspora
 - 2) Ciliophora
 - 3) Sarcomastigophora
 - 4) Apicomplexa
110. TRICHOMONAS VAGINALIS ОТНОСИТСЯ К ТИПУ
- 1) Sarcomastigophora
 - 2) Microspora
 - 3) Apicomplexa
 - 4) Ciliophora
111. БИЛАТЕРАЛЬНАЯ СИММЕТРИЧНОСТЬ СТРОЕНИЯ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ
- 1) лейшманий
 - 2) трихомонад
 - 3) лямблий
 - 4) трипаносом
112. ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ВОЗМОЖЕН ПРИ
- 1) балантидиазе
 - 2) амебиазе
 - 3) токсоплазмозе
 - 4) лямблиозе
113. ИНВАЗИОННОЙ СТАДИЕЙ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА МАЛЯРИЙНОГО ПЛАЗМОДИЯ ЯВЛЯЕТСЯ:
- 1) шизонт
 - 2) спорозоит
 - 3) трофозоит
 - 4) гамонт
114. ОКОНЧАТЕЛЬНЫМ ХОЗЯИНОМ МАЛЯРИЙНОГО ПЛАЗМОДИЯ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) комар рода *Anopheles*
 - 2) комар рода *Culex*
 - 3) человек
 - 4) москит
115. PLASMODIUM MALARIAE ОТНОСИТСЯ К КЛАССУ
- 1) Mastigophora
 - 2) Flagellata
 - 3) Sporozoa
 - 4) Sarcodina
116. ОРГАНОИДАМИ ДВИЖЕНИЯ У СИЛИОФОРА ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) псевдоподии
 - 2) временные выросты цитоплазмы
 - 3) реснички
 - 4) жгутики
117. ПОЛОВОЙ ЦИКЛ РАЗМНОЖЕНИЯ TOXOPLASMA GONDII ПРОХОДИТ В КЛЕТКАХ
- 1) селезенки человека
 - 2) слизистой кишечника кошек
 - 3) слизистой кишечника свиней
 - 4) печени грызунов
118. ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ПРОВЕДЕНИЕМ МЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕДУР, НАЗЫВАЮТСЯ
- 1) нозокомиальные
 - 2) оппортунистические

- 3)антропонозы
3)ятрогенные
4)суперинфекции
119. ПОКАЗАТЕЛЕМ БАКТЕРИУРИИ ЯВЛЯЕТСЯ СОДЕРЖАНИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАЛОЧЕК В КОЛИЧЕСТВЕ
- 1)10²/МЛ
2)10³/МЛ
3)10⁴ /МЛ
4)10⁵/МЛ
120. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИЕМИИ НАИБОЛЕЕ ОПТИМАЛЬНЫМ СЧИТАЮТ
- 1)окраску мазков по Граму
2)посев на плотные среды с кровью
3)биологическую пробу
4)посев на жидкие питательные среды
5)серологические реакции
6)окраску мазков по Романовскому-Гимзе
121. ОСНОВНЫМ МЕТОДОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)микроскопический
2)бактериологический
3)биологический
4)серологический
5)аллергический
122. БЛАГОПРИЯТНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ КОЛОНИЗАЦИИ И РАЗМНОЖЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПОЛОСТИ РТА СОЗДАЮТСЯ ЗА СЧЕТ
- 1)обилия питательных веществ, постоянной влажности и температуры, оптимального значения рН
2)поступления микроорганизмов из окружающей среды
3)отсутствия защитных факторов резистентности
123. ВАЖНЕЙШИМ БИОТОПОМ ПОЛОСТИ РТА, ЧЕРЕЗ КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ БИОТОПАМИ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1)слизистая оболочка полости рта;
2)протоки слюнных желёз с находящихся в них слюной;
3)десневая жидкость и зона десневого желобка;
4)ротовая жидкость;
5)зубной налёт или зубная бляшка.
124. СРЕДИ ОСНОВНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА КОКАМИ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1)вейлонеллы
2)вактобактерии
3)вактериоды
4)лепротрихии
125. ЗУБНАЯ БЛЯШКА ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ
- 1)плотно фиксированное на поверхности зуба образование, почти полностью состоящее из бактерий и продуктов их жизнедеятельности
2)бесструктурное неклеточное образование (0,2 мкм), представляющая собой редуцированный эпителий эмали, напоминает кожу и располагается непосредственно на поверхности эмали
3)органическая полимерная плёнка (0,1–1 мкм), образующаяся при контакте эмали со слюной
4)биологическая пленка на поверхности зуба, состоящая из бактерий, пищевых остатков, эпителия, лейкоцитов
126. ОСНОВНЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ КАРИЕСА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) *S. mutans*
- 2) *S. sanguis*
- 3) лактобактерии
- 4) актиномицеты

127. МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ РТА
ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ

- 1) Ig A
- 2) Ig G
- 3) IgE
- 4) Ig M

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

| | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. – 2) | 18. – 3) | 35. – 1) | 52. – 2) | 69. – 1) | 86. – 2) | 103. – 4) | 120. – 4) |
| 2. – 1) | 19. – 3) | 36. – 4) | 53. – 2) | 70. – 3) | 87. – 1) | 104. – 3) | 121. – 2) |
| 3. – 1) | 20. – 4) | 37. – 1) | 54. – 3) | 71. – 1) | 88. – 1) | 105. – 3) | 122. – 1) |
| 4. – 2) | 21. – 1) | 38. – 1) | 55. – 2) | 72. – 1) | 89. – 1) | 106. – 1) | 123. – 4) |
| 5. – 4) | 22. – 3) | 39. – 4) | 56. – 4) | 73. – 1) | 90. – 3) | 107. – 2) | 124. – 1) |
| 6. – 1) | 23. – 2) | 40. – 1) | 57. – 3) | 74. – 1) | 91. – 2) | 108. – 3) | 125. – 1) |
| 7. – 1) | 24. – 1) | 41. – 2) | 58. – 2) | 75. – 1) | 92. – 1) | 109. – 3) | 126. – 1) |
| 8. – 2) | 25. – 4) | 42. – 4) | 59. – 1) | 76. – 2) | 93. – 2) | 110. – 1) | 127. – 1) |
| 9. – 4) | 26. – 1) | 43. – 2) | 60. – 1) | 77. – 4) | 94. – 1) | 111. – 3) | |
| 10. – 1) | 27. – 2) | 44. – 3) | 61. – 3) | 78. – 2) | 95. – 2) | 112. – 3) | |
| 11. – 2) | 28. – 1) | 45. – 3) | 62. – 2) | 79. – 1) | 96. – 2) | 113. – 2) | |
| 12. – 2) | 29. – 3) | 46. – 2) | 63. – 3) | 80. – 4) | 97. – 1) | 114. – 1) | |
| 13. – 3) | 30. – 1) | 47. – 3) | 64. – 4) | 81. – 1) | 98. – 1) | 115. – 3) | |
| 14. – 4) | 31. – 2) | 48. – 1) | 65. – 1) | 82. – 2) | 99. – 1) | 116. – 3) | |
| 15. – 4) | 32. – 3) | 49. – 1) | 66. – 4) | 83. – 1) | 100. – 2) | 117. – 2) | |
| 16. – 4) | 33. – 1) | 50. – 3) | 67. – 1) | 84. – 3) | 101. – 3) | 118. – 3) | |
| 17. – 4) | 34. – 3) | 51. – 2) | 68. – 1) | 85. – 2) | 102. – 4) | 119. – 4) | |

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева.-М.: Медицинское информационное агентство, 2008.-691 с.
2. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под ред. Акад. РАМН В.И. Покровского.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005.-768 с.
3. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство.-Нижний Новгород.- Изд-во НГМА, 2006.-520 с. илл.
4. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.-736 с.
5. Коротяев А.И., Бабичев С.А.. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология.- Санкт- Петербург: СпецЛит., 2008, 767 с.
6. Микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов мед. вузов / под ред. В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2009. – 581 с.
7. Иммунобиологические препараты для профилактики, лечения и диагностики инфекционных заболеваний. Учебное пособие под ред. Е.П. Красноженова, Т.Л. Мирютовой, Томск: Печатная мануфактура, 2007, 291 с.

Дополнительная

1. Медицинская вирусология. Под ред. академика РАМН Д.К. Львова, М.: МИА, 2008, 655 с.
2. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 600 с.: ил. (Учебная литература для слушателей ситем последипломного образования).
3. Медуницын Н.В. «Вакцинология». Издание третье, переработанное и дополненное. М., «Триада-Х», 2010, 581 с.
4. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология : Учебник. – СПб: Фолиант, 2005. – 752 с.
5. Инфекционные болезни: национальное руководство /под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – 1056 С.
6. Марри П.Р., Шей И.Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство: пер. с англ.- М.: Мир, 2006.-425 с.
7. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / под ред. В.П.Сергеева, Ю.В. Лобзина, С.С.Козлова. – СПб.: Фолиант, 2006. – 592 с.
8. Ильинских Н.Н., Венгеровский А.И., Лепехин А.В. и др. Медицинская паразитология. (Протистология и гельминтология). – Томск: Печатная мануфактура – 2006. – Т.1 – 336 с.
9. Иванова Е.Н., Петрова А.М. Зубные отложения: Учебное пособие. -Ростов н\Д: Феникс, 2007. -93 с.
10. Механизмы развития стоматологических заболеваний: Учебное пособие \ Под ред. Л.П. Чурилина. –СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. -534 с.