

УДК 579(083.4)(084.121)(075.8)
ББК 28.4я73-1+52.64я73-1
М42

Регистрационный номер рецензии 517 от 06 июля 2009 г.
ФГУ Федеральный институт развития образования

М42 Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечеб. дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактич. дело» / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 480 с. : ил. + CD.

ISBN 978-5-9704-1420-0 (т. 2)
ISBN 978-5-9704-1422-4 (общ.)

Издание подготовлено сотрудниками кафедр микробиологии, вирусологии и иммунологии Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, Российского государственного медицинского университета, Московского государственного медико-стоматологического университета, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Оренбургской государственной медицинской академии, Ростовского государственного медицинского университета, Омской государственной медицинской академии, Ставропольской государственной медицинской академии, Волгоградской государственной медицинской академии, Челябинской государственной медицинской академии.

Учебник состоит из двух томов (20 глав), в которых последовательно разбираются вопросы общей и частной микробиологии, вирусологии и иммунологии. Теоретический материал проиллюстрирован таблицами и рисунками.

Второй том состоит из 6 глав (гл. 15–20). В них изложены основные принципы микробиологической диагностики и частная микробиология, в которой описаны свойства возбудителей бактериальных, вирусных, грибковых и протозойных инфекций. Помимо свойств возбудителей описываются особенности эпидемиологии, патогенеза, диагностики, специфического лечения и профилактики вызываемых ими заболеваний. В основу изложения материала положен этиологический принцип с учетом новых данных по номенклатуре микробов. Глава 20 посвящена клинической микробиологии.

Издание дополнено компакт-диск. На компакт-диске представлены дополнения по основным главам учебника (гл. 8, 9, 15–17), а также материалы по санитарной микробиологии для студентов медико-профилактических факультетов медицинских вузов.

Учебник написан в соответствии с официально утвержденной программой преподавания и предназначен для студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактических факультетов медицинских вузов.

УДК 579(083.4)(084.121)(075.8)
ББК 28.4я73-1+52.64я73-1

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

© Коллектив авторов, 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2010

ISBN 978-5-9704-1420-0 (т. 2)
ISBN 978-5-9704-1422-4 (общ.)

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ III. ЧАСТНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ	11
Глава 15. Микробиологическая и иммунологическая диагностика (<i>А.Ю. Миронов</i>).....	13
15.1. Характеристика микробиологических и иммунологических лабораторий.....	13
15.2. Оснащение микробиологических и иммунологических лабораторий.....	15
15.3. Правила работы в микробиологической лаборатории.....	16
15.4. Принципы микробиологической диагностики инфекционных болезней.....	17
15.5. Методы микробиологической диагностики.....	18
15.5.1. Методы микробиологической диагностики бактериальных инфекций.....	21
15.5.2. Методы микробиологической диагностики вирусных инфекций.....	23
15.5.3. Особенности микробиологической диагностики микозов.....	24
15.5.4. Особенности микробиологической диагностики протозойных инфекций.....	24
15.6. Принципы иммунологической диагностики болезней человека.....	25
15.7. Контроль качества лабораторных исследований.....	25
Задания для самоподготовки (самоконтроля).....	26
Глава 16. Частная бактериология	27
16.1. Кокки (<i>О.В. Бухарин, Б.Я. Усвацов</i>).....	27
16.1.1. Аэробные грамположительные кокки.....	27
16.1.1.1. Стафилококки (род <i>Staphylococcus</i>).....	27
16.1.1.2. Стрептококки (род <i>Streptococcus</i>).....	33
16.1.1.3. Энтерококки (род <i>Enterococcus</i>).....	38
16.1.2. Аэробные грамотрицательные кокки.....	39
16.1.2.1. Нейссерии (род <i>Neisseria</i>).....	39
16.1.3. Анаэробные кокки.....	44
16.2. Палочки грамотрицательные факультативно-анаэробные.....	46
16.2.1. Энтеробактерии (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>).....	46
16.2.1.1. Эшерихии (род <i>Escherichia</i>).....	50
16.2.1.2. Клебсиеллы (род <i>Klebsiella</i>).....	57
16.2.1.3. Шигеллы (род <i>Shigella</i>).....	59
16.2.1.4. Сальмонеллы (род <i>Salmonella</i>).....	63
16.2.1.5. Протеи (род <i>Proteus</i>).....	75
16.2.1.6. Йерсении (род <i>Yersinia</i>).....	77
16.2.2. Вибрионы (семейство <i>Vibrionaceae</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>).....	86
16.2.2.1. Возбудитель холеры (<i>Vibrio cholerae</i>).....	86
16.2.2.2. Другие вибрионы.....	90
16.2.2.3. Аэромонады (род <i>Aeromonas</i>).....	91
16.2.3. Гемофильные бактерии (род <i>Haemophilus</i>) (<i>Е.В. Буданова</i>).....	92
16.3. Палочки грамотрицательные аэробные.....	100

16.3.1. Бордетеллы (род <i>Bordetella</i>) (<i>Е.В. Буданова, Е.П. Москаленко, Г.Г. Харсеева</i>)	100
16.3.2. Бруцеллы (род <i>Brucella</i>) (<i>А.Ю. Миронов</i>)	106
16.3.3. Франциселлы (род <i>Francisella</i>) (<i>А.Ю. Миронов</i>)	112
16.3.4. Легионеллы (род <i>Legionella</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>)	116
16.3.5. Коксииеллы. Возбудитель лихорадки Ку (<i>Coxiella burnetii</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>)	119
16.3.6. Бартонеллы (род <i>Bartonella</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>)	121
16.3.7. Аэробные неферментирующие грамотрицательные палочки (<i>Е.В. Буданова</i>)	123
16.3.7.1. Псевдомонады (род <i>Pseudomonas</i>)	123
16.3.7.2. Буркхольдерии (род <i>Burkholderia</i>)	130
16.4. Палочки грамотрицательные анаэробные (<i>В.Н. Царев</i>)	133
16.4.1. Общая характеристика грамотрицательных бесспорных анаэробных бактерий	133
16.4.2. Вейллонеллы (род <i>Veillonella</i>)	135
16.4.3. Бактероиды (род <i>Bacteroides</i>), превотеллы (род <i>Prevotella</i>), порфиромонады (род <i>Porphyromonas</i>)	136
16.4.4. Фузобактерии (род <i>Fusobacterium</i>), лептотрихии (род <i>Leptotrichia</i>)	137
16.5. Палочки спорообразующие грамположительные	138
16.5.1. Сибиреязвенные бациллы (род <i>Bacillus</i>) (<i>А.Ю. Миронов</i>)	138
16.5.2. Спорообразующие бактерии рода <i>Clostridium</i> (<i>В.Б. Сбойчаков</i>)	144
16.5.2.1. Возбудители газовой гангрены	145
16.5.2.2. Возбудитель столбняка <i>Clostridium tetani</i>	150
16.5.2.3. Возбудители ботулизма <i>Clostridium botulinum</i>	156
16.5.2.4. Возбудители псевдомембранного колита (<i>Clostridium difficile</i>)	157
16.6. Палочки грамположительные правильной формы	158
16.6.1. Лактобациллы (род <i>Lactobacillus</i>) (<i>Е.П. Пашков</i>)	158
16.6.2. Листерии (род <i>Listeria</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>)	158
16.7. Палочки грамположительные неправильной формы, ветвящиеся	161
16.7.1. Коринебактерии (род <i>Corynebacterium</i>) (<i>Д.Н. Нечаев, Е.П. Москаленко, Г.Г. Харсеева</i>)	161
16.7.1.1. Возбудитель дифтерии <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	162
16.7.1.2. Коринеформные бактерии	171
16.7.2. Микобактерии (семейство <i>Mycobacteriaceae</i>)	172
16.7.2.1. Возбудители туберкулеза (<i>Д.Н. Нечаев, В.Б. Сбойчаков</i>)	172
16.7.2.2. Возбудитель лепры (<i>Д.Н. Нечаев</i>)	184
16.7.2.3. Нетуберкулезные микобактерии (<i>Д.Н. Нечаев</i>)	190
16.7.3. Актиномицеты (род <i>Actinomyces</i>) (<i>А.Ю. Миронов</i>)	195
16.7.4. Нокардии (род <i>Nocardia</i>) (<i>А.Ю. Миронов</i>)	198
16.7.5. Бифидобактерии, эубактерии, пропионовобактерии, мобилункусы, гарднереллы (<i>А.Ю. Миронов</i>)	201
Пропионовобактерии	201
Мобилункусы (род <i>Mobiluncus</i>)	202
Гарднереллы (род <i>Gardnerella</i>)	202
16.8. Спирохеты и другие спиральные изогнутые бактерии	204

16.8.1. Трепонемы (род <i>Treponema</i>) (<i>В.Б. Сбойчаков, В.О. Пожарская, М.Н. Бойченко</i>)	205
16.8.1.1. Возбудитель сифилиса (<i>T. pallidum</i>)	206
16.8.1.2. Другие патогенные трепонемы и вызываемые ими заболевания	210
16.8.2. Боррелии (род <i>Borrelia</i>) (<i>В.О. Пожарская</i>)	211
16.8.2.1. Возбудители возвратных тифов	211
16.8.2.2. Возбудители болезни Лайма (<i>B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelii</i>)	213
16.8.3. Лептоспиры (род <i>Leptospira</i>) (<i>М.Н. Бойченко</i>)	215
16.8.4. Кампилобактерии (род <i>Campylobacter</i>) (<i>Несвижский Ю.В, М.Н. Бойченко</i>)	218
16.8.5. Хеликобактерии (род <i>Helicobacter</i>) (<i>Ю.В. Несвижский</i>)	219
16.9. Риккетсии (семейство <i>Rickettsiaceae</i>) (<i>Н.В. Рудаков</i>)	221
16.9.1. Семейство <i>Rickettsiaceae</i>	222
16.9.1.1. Представители рода <i>Rickettsia</i>	231
16.9.1.2. Возбудители лихорадки цуцугамуши (род <i>Orientia</i>)	234
16.9.2. Возбудители анаплазмозов человека (семейство <i>Anaplasmataceae</i>)	235
16.10. Хламидии (семейство <i>Chlamydiaceae</i>) (<i>В.Н. Царев, Г.Н. Усатова, В.С. Крамарь</i>)	240
16.10.1. Возбудители трахомы, конъюнктивита, урогенитального хламидиоза и др. (<i>C. trachomatis</i>)	244
16.10.2. Возбудитель пневмонии (<i>C. pneumoniae</i>)	248
16.10.3. Возбудитель орнитоза (<i>C. psittaci</i>)	249
16.11. Микоплазмы (семейство <i>Mycoplasmataceae</i>) (<i>Г.Н. Усатова, В.Н. Царев</i>)	251
16.11.1. Возбудители респираторных микоплазмозов	252
16.11.2. Возбудители урогенитальных микоплазмозов и уреоплазмоза	254
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.1	254
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.2	255
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.3	256
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.4	257
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.5, 16.6	258
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.7	259
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.8	261
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.9	262
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.10, 16.11	263
Глава 17. Частная вирусология	264
17.1. РНК-содержащие вирусы	264
17.1.1. Пикорнавирусы (семейство <i>Picornaviridae</i>) (<i>Е.П. Пашков</i>)	264
17.1.1.1. Энтеровирусы	265
17.1.1.1.1. Вирусы полиомиелита	267
17.1.1.1.2. Вирусы Коксаки А и В	270
17.1.1.1.3. Вирусы группы ЕСНО	271
17.1.1.2. Риновирусы	271
17.1.1.3. Вирусы ящура	272

17.1.1.4. Вирус гепатита А	272
17.1.2. Реовирусы (семейство Reoviridae) (А.С. Быков)	274
17.1.2.1. Ротавирусы (род Rotavirus)	276
17.1.3. Буньявирусы (семейство Bunyaviridae) (Д.Н. Нечаев)	278
17.1.3.1. Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго (ГЛКК)	280
17.1.3.2. Вирусы — возбудители хантавирусных инфекций: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусного легочного синдрома	282
17.1.4. Тогавирусы (семейство Togaviridae) (Д.Н. Нечаев)	284
17.1.4.1. Вирусы рода Alphavirus	284
17.1.4.2. Вирус краснухи	287
17.1.5. Вирусы семейства Flaviviridae (Д.Н. Нечаев)	291
17.1.5.1. Вирус желтой лихорадки	294
17.1.5.2. Вирус клещевого энцефалита	295
17.1.5.3. Вирус лихорадки Западного Нила	298
17.1.6. Ортомиксовирусы (вирусы гриппа) (В.В. Зверев, Н.В. Хорошко)	299
17.1.7. Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae) (А.С. Быков)	307
17.1.7.1. Вирусы парагриппа	309
17.1.7.2. Вирус эпидемического паротита	311
17.1.7.3. Вирус кори и подострого склерозирующего панэнцефалита	312
17.1.7.4. Респираторно-синцициальный вирус человека	314
17.1.8. Рабдовирусы (Rhabdoviridae) (А.С. Быков)	316
17.1.8.1. Вирус бешенства	317
17.1.9. Филовирусы (семейство Filoviridae) (В.В. Зверев, Л.И. Петрова)	321
17.1.10. Коронавирусы (семейство Coronaviridae) (В.В. Зверев, Г.Н. Усатова)	323
17.1.11. Вирус иммунодефицита человека (В.В. Зверев, Л.И. Петрова)	325
17.1.12. Ареновирусы (семейство Arenaviridae) (А.С. Быков)	331
17.1.12.1. Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сабиа	332
17.1.13. Вирус гепатита Е (В.В. Зверев)	333
17.2. ДНК-содержащие вирусы	334
17.2.1. Аденовирусы (семейство Adenoviridae) (В.В. Зверев, Л.И. Петрова)	334
17.2.2. Герпесвирусы (семейство Herpesviridae) (В.В. Зверев, А.С. Быков)	336
17.2.2.1. Вирус простого герпеса	339
17.2.2.2. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса	343
17.2.2.3. Вирус Эпштейна-Барр	345
17.2.2.4. Вирус цитомегалии	347
17.2.2.5. Герпесвирус человека типов 6, 7 и 8	349
17.2.3. Поксвирусы (семейство Poxviridae) (А.С. Быков)	350
17.2.3.1. Вирус натуральной оспы	350
17.2.3.2. Другие поксвирусы, поражающие человека	353
17.2.4. Гепаднавирусы (семейство Hepadnaviridae) (М.Н. Бойченко)	354
17.3. Возбудители парентеральных вирусных гепатитов D, С, G (М.Н. Бойченко)	361

17.3.1. Вирус гепатита D.....	361
17.3.2. Вирус гепатита С.....	362
17.3.3. Вирус гепатита G.....	363
17.4. Онкогенные вирусы (<i>М.Н. Бойченко</i>).....	364
17.4.1. РНК-содержащие онкогенные вирусы.....	364
17.4.2. ДНК-содержащие онкогенные вирусы.....	367
17.5. Медленные вирусные инфекции и прионные болезни (<i>В.В. Зверев, А.С. Быков</i>).....	371
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к главе 17.....	376
Глава 18. Частная микология (<i>А.С. Быков, А.Ю. Миронов</i>).....	380
18.1. Возбудители поверхностных микозов.....	380
18.2. Возбудители эпидермофитий.....	381
18.2.1. Возбудители микроспории (род <i>Microsporum</i>).....	385
18.2.2. Возбудители трихофитии (род <i>Trichophyton</i>).....	386
18.2.3. Возбудитель фавуса (<i>Trichophyton schoenleinii</i>).....	387
18.2.4. Возбудитель эпидермофитии паховой (<i>Epidermophyton floccosum</i>).....	387
18.2.5. Возбудитель руброфитии (<i>Trichophyton rubrum</i>).....	387
18.2.6. Возбудитель эпидермофитии стоп (<i>Trichophyton interdigitale</i>).....	388
18.3. Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов.....	388
18.3.1. Возбудитель споротрихоза (<i>Sporothrix schenckii</i>).....	389
18.3.2. Возбудители хромобластомикоза.....	390
18.3.3. Возбудители феогифомикоза.....	392
18.3.4. Возбудители мицетомы.....	392
18.4. Возбудители системных, или глубоких, микозов.....	393
Кокцидиоидоз.....	393
Адиаспиромикоз.....	396
Гистоплазмоз.....	398
Бластомикоз.....	401
Паракокцидиоидоз.....	404
Криптококкоз.....	406
18.5. Возбудители оппортунистических микозов.....	410
18.5.1. Возбудители кандидоза (род <i>Candida</i>).....	410
18.5.2. Возбудители зигомикоза.....	412
18.5.3. Возбудители аспергиллеза (род <i>Aspergillus</i>).....	414
18.5.4. Возбудители пенициллиоза (род <i>Penicillium</i>).....	415
18.5.5. Возбудители фузариозов (род <i>Fusarium</i>).....	416
18.5.6. Возбудитель пневмоцистоза (<i>Pneumocystis jiroveci</i>).....	417
18.6. Возбудители микотоксикозов.....	418
Глава 19. Частная протозоология (<i>А.С. Быков</i>).....	423
19.1. Саркодовые (амебы).....	423
19.1.1. Возбудитель амебиаза (<i>Entamoeba histolytica</i>).....	423
19.2. Жгутиконосцы.....	426
19.2.1. Лейшманин (род <i>Leishmania</i>).....	426
19.2.2. Трипаносомы (род <i>Trypanosoma</i>).....	430
19.2.3. Лямблии, или жиардии (род <i>Lamblia</i> , или <i>Giardia</i>).....	432

19.2.4. Трихомонады (род <i>Trichomonas</i>).....	433
19.3. Споровики.....	435
19.3.1. Плазмодии малярии (род <i>Plasmodium</i>).....	435
19.3.2. Бабезии (род <i>Babesia</i>).....	440
19.3.3. Токсоплазмы (род <i>Toxoplasma</i>).....	441
19.3.4. Криптоспоридии (род <i>Cryptosporidium</i>).....	444
19.4. Реснитчатые.....	446
19.4.1. Балантидии (род <i>Balantidium</i>).....	446
19.5. Микроспоридии (тип <i>Microspora</i>).....	447
19.6. Бластоцисты (род <i>Blastocystis</i>).....	449
Задания для самоподготовки (самоконтроля) (к главам 18, 19).....	450
Глава 20. Клиническая микробиология (А.Ю. Миронов)	452
20.1. Понятие о внутрибольничной инфекции.....	452
20.2. Понятие о клинической микробиологии.....	453
20.3. Этиология оппортунистических инфекций.....	453
20.4. Эпидемиология оппортунистических инфекций.....	456
20.5. Патогенез оппортунистических инфекций.....	457
20.6. Клиническая картина оппортунистических инфекций.....	457
20.7. Микробиологическая диагностика.....	459
20.7.1. Правила забора, хранения и транспортировки материала.....	461
20.7.2. Выделение возбудителей оппортунистических инфекций.....	462
20.7.3. Критерии этиологической роли выделенной культуры.....	463
20.8. Лечение.....	464
20.9. Профилактика.....	464
Задания для самоподготовки (самоконтроля) к главе 20.....	465
Ответы к тестам 2-го тома	467
Предметный указатель	473

СОДЕРЖАНИЕ КОМПАКТ-ДИСКА

Микрофлора полости рта и ее роль в патологии человека

(дополнение к главе 4) *В.Н. Царев, Г.Н. Усатова*

Санитарная микробиология (дополнение к главе 4, разделу 4) *В.Б. Сбойчаков*

Механизмы персистенции бактерий и формирования бактерионосительства

(дополнение к главе 8) *О.В. Бухарин, Б.Я. Усвяцов*

Роль макроорганизма в инфекционном процессе (дополнение к главе 8, разделу 4) *О.В. Бухарин, Б.Я. Усвяцов*

Особенности диагностики анаэробных инфекций (дополнение к главе 15, разделу 3) *А.Ю. Миронов*

Микробиологическая диагностика клостридиозов (дополнение к главе 16, разделу 5) *В.Б. Сбойчаков*

Арбовирусные и робовирусные инфекции (дополнение к главе 17)

Д.Н. Нечаев, В.В. Зверев, А.С. Быков

ЧАСТЬ III
ЧАСТНАЯ
МИКРОБИОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

15.1. Характеристика микробиологических и иммунологических лабораторий

Вся работа с микробами проводится в лабораториях, которые в зависимости от основных задач могут быть научно-исследовательскими, диагностическими или производственными.

В системе органов здравоохранения имеются:

- клинично-диагностические лаборатории общего или специального (биохимическая, бактериологическая, иммунологическая, цитологическая и др.) типов, входящие в состав больниц, поликлиник, диспансеров и других лечебно-профилактических учреждений;
- бактериологические лаборатории Госсанэпиднадзора (ГСН);
- санитарно-бактериологические лаборатории ГСН;
- санитарно-химические лаборатории ГСН;
- центральные (ЦНИЛ), проблемные, отраслевые, учебные лаборатории вузов;
- специализированные лаборатории (особо опасных инфекций и др.).

В настоящее время лаборатории и более крупные лабораторные учреждения (отделы, институты, производственные предприятия), как правило, специализированные и работают с той или иной группой микробов.

С вирусами работают в вирусологических лабораториях, располагающих соответствующим оборудованием и использующих специальные методы исследования. Существуют микологические и протозоологические лаборатории. Специализированный характер

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

Лабораторная работа с патогенными микробами проводится в специально оборудованных лабораториях, обеспечивающих режим работы и технику безопасности, исключающих возможность заражения персонала и утечку микробов за пределы лаборатории.

Необходимость четкой регламентации условий работы с микробами, в различной степени опасными для сотрудников лабораторий и окружающего населения, обусловила разработку классификации микробов, разбив их на 4 группы по степени их биологической опасности (классификация ВОЗ). В России в соответствии с рекомендациями ВОЗ патогенные микробы также делят на 4 группы: 1-я группа — возбудители особо опасных инфекций; 2-я группа — возбудители высококонтагиозных эпидемических заболеваний человека; 3-я группа — возбудители инфекционных болезней, выделяемые в самостоятельные нозологические группы; 4-я группа — условно-патогенные микробы — возбудители оппортунистических инфекций. Нумерация групп микробов, принятая в России, отличается обратным порядком от классификации ВОЗ, где к 1-й группе относятся микробы самой низкой патогенности, а к 4-й группе — особо опасные.

В соответствии с делением микробов на группы по степени биологической опасности лаборатории также делят на категории. По номенклатуре ВОЗ выделяют 3 категории микробиологических лабораторий:

- базовые (основные или общего типа) лаборатории, которые в связи с конкретными особенностями работы могут быть оборудованы различными защитными устройствами;
- режимные (изолированные) лаборатории и лаборатории особого режима (максимально изолированные).

Безопасность работ в лабораториях всех категорий обеспечивается выполнением распорядка и правил работы в лаборатории, выполнением требований к лабораторным помещениям и их оснащению, обеспечением лабораторий соответствующим оборудова-

нием, медицинским наблюдением за состоянием здоровья сотрудников, обучением и тренировкой персонала технике безопасности в лаборатории.

15.2. Оснащение микробиологических и иммунологических лабораторий

Помещения базовой лаборатории должны быть просторными для обеспечения безопасного проведения лабораторной работы. Стены, потолок, пол должны иметь гладкую, легко моющуюся поверхность, непроницаемую для жидкостей, устойчивую к дезинфектантам, обычно используемым в лаборатории. Поверхность рабочих столов должна быть водонепроницаемой, устойчивой к дезинфектантам, кислотам, щелочам, органическим растворителям и умеренному нагреванию. Лабораторная мебель должна быть прочной. Пространство под столами и между мебелью должно быть легкодоступно для уборки. В лаборатории должен находиться автоклав для обеззараживания отходов.

Оборудование базовой лаборатории должно ограничивать или предупреждать контакт микробиолога с инфекционным материалом, должно быть изготовлено из прочных материалов, непроницаемых для жидкостей, устойчивых к коррозии. Оборудование должно быть сконструировано и установлено так, чтобы оно легко подвергалось чистке, обеззараживанию и проверке.

Лабораторию оснащают микроскопом, автоклавом, термостатами, сушильными, стерилизационными шкафами, аппаратом для свертывания сыворотки, дистиллятором, центрифугами, лабораторными весами, рН-метром, ФЭК, магнитной мешалкой, мочной ванной.

Рабочие помещения лаборатории должны быть снабжены подводкой холодной и горячей воды, электричеством, вакуумом, кислородом, воздухом высокого давления и т.п. В некоторых кабинетах оборудуются боксы и вытяжные шкафы.

В число обязательных помещений входят лаборатории кишечных, капельных инфекций, санитарно-бактериологическая, серологическая, а также вспомогательные помещения: средоварка, мочная, стерилизационная (чистая и грязная), регистратура, кладовые, санузел для сотрудников, виварий. В лабораториях с пунктами для обследования на носительство микроорганизмов дополнительно оборудуют приемную, процедурную, туалеты для забора

материала. Располагают помещения таким образом, чтобы грязный и чистый потоки не перекрещивались и не соприкасались.

В отношении помещений режимных лабораторий должны соблюдаться те же требования, которые предусмотрены для базовой лаборатории. Кроме того, лаборатория этого типа должна быть отделена от тех частей здания, где передвижение сотрудников не ограничивается. Устройства для мытья рук должны быть снабжены приспособлениями для открывания воды ножной педалью или локтем. Окна должны быть закрыты и заклеены. Входные двери в лабораторные помещения должны быть самозакрывающимися и запирающимися на замок. Вытяжная вентиляция проектируется так, чтобы наиболее низкое давление создавалось в помещениях самой высокой опасности инфицирования. В этом случае движение воздуха будет происходить из вспомогательных помещений в направлении основного рабочего помещения. Отработанный воздух выбрасывается в окружающую среду только после фильтрации через бактериальные фильтры. При оснащении режимных лабораторий оборудованием руководствуются рекомендациями, разработанными для базовых лабораторий, с тем дополнением, что вся работа с инфекционным материалом в них проводится в защитных боксах. В режиме максимально изолированных лабораторий существует ряд особенностей для обеспечения максимальной биологической безопасности персонала, населения и окружающей среды. Вход в лабораторию и выход из нее осуществляются через санитарный пропускник. При входе обязательно полное переодевание в специальную одежду, при выходе перед переодеванием обязательна целевая санитарная обработка (душ, дезинфектанты) персонала. Для снижения риска попадания инфекционного материала в окружающую среду применяют боксирование. С помощью **боксов** (настольных, ламинарных) создают физические барьеры для предотвращения возможных контактов работающего персонала с инфекционным материалом.

15.3. Правила работы в микробиологической лаборатории

Основные правила работы в базовой лаборатории включают:

- запрет работ с пипеткой при помощи рта;
- запрет приема пищи, питья, курения, хранения пищи и применения косметических средств в рабочих помещениях;

- поддержание чистоты и порядка;
- дезинфекцию рабочих поверхностей не реже 1 раза в день и после каждого попадания на них заразного материала;
- мытье рук персоналом после работы с заразным материалом, животными, перед уходом из лаборатории;
- проведение всех работ таким образом, чтобы свести к минимуму возможность образования аэрозоля;
- обеззараживание всех инфицированных материалов перед выбросом или повторным использованием.

15.4. Принципы микробиологической диагностики инфекционных болезней

Наиболее важное место в лабораторной диагностике инфекционных болезней занимает специфическая микробиологическая диагностика, которую проводят в бактериологической, вирусологической, иммунологической и других лабораториях. Она состоит из трех этапов: преаналитического, аналитического и постаналитического.

Первым этапом микробиологической диагностики является *преаналитический*, включающий взятие материала для исследования. Выбор исследуемого материала определяется патогенезом и клинической картиной инфекционного заболевания. Исследуемый материал берут по возможности в асептических условиях, помещают в стерильную посуду и как можно быстрее доставляют в лабораторию (желательно в течение 1 ч). В некоторых случаях посев материала проводят у постели больного. Иногда допускается непродолжительное хранение материала в регламентированных условиях. Исследуемый материал сопровождается документом, в котором обязательно указываются время взятия, характер материала, его источник и точно определяется цель исследования.

Материалом для исследования в медицинской микробиологии служат различные биологические и патологические жидкости организма (кровь, гной, моча, мокрота, ликвор, испражнения, рвотные массы, промывные воды и т.п.) и ткань — материал биопсии от живого или аутопсии от трупа. В санитарной микробиологии на исследование берут объекты окружающей среды (воздух, воду, пищевые продукты и т.п.) или смывы с них. При заборе материала

ла для микробиологического исследования необходимо соблюдать следующие правила:

- материал берут непосредственно из очага инфекции или исследуют соответствующее отделяемое (гною, мочу, желчь и т.п.);
- количество материала должно быть достаточным для проведения исследования и его повторения в случае необходимости;
- материал берут по возможности в начальном периоде болезни, так как именно в этот период возбудители выделяются чаще, их больше, они имеют более типичную локализацию;
- материал берут до начала антимикробной химиотерапии или через определенный промежуток времени после приема антибактериального препарата, необходимый для его выведения из организма;
- следует предупредить возможность попадания в материал антимикробных препаратов (дезинфектанты, антисептики, антибиотики);
- транспортировку материала в лабораторию следует проводить в максимально короткие сроки, в условиях, исключающих гибель неустойчивых видов микробов, или помещать его в специальные транспортные среды;
- при транспортировке должны соблюдаться все правила биологической безопасности;
- к материалу прилагают сопроводительный документ, содержащий основные сведения, необходимые для проведения микробиологического исследования (фамилия, имя, отчество больного, номер истории болезни, клинический диагноз и т.д.).

15.5. Методы микробиологической диагностики

Аналитический этап включает микроскопический, культуральный, биологический, серологический и аллергологический методы микробиологической диагностики.

Микроскопический метод заключается в приготовлении препаратов (нативных или окрашенных простыми или сложными методами) из исследуемого материала и их микроскопии с применением различных видов микроскопической техники (световая, темнопольная, фазово-контрастная, люминесцентная, электронная и др.). В бактериологии микроскопический метод получил название бактериоскопического, в вирусологии — вирусоскопического.

Культуральный метод заключается в посеве исследуемого материала на искусственные питательные среды, культуры клеток или куриные эмбрионы с целью выделения и идентификации чистой культуры возбудителя или возбудителей. В бактериологии культуральный метод получил название **бактериологического**, в микологии — **микологического**, в протозоологии — **протозоологического**, в вирусологии — **вирусологического**.

Биологический метод (экспериментальный или биопроба) заключается в заражении исследуемым материалом чувствительных лабораторных животных или других биологических объектов (куриные эмбрионы, культуры клеток). Его используют для выделения чистой культуры возбудителя, определения типа токсина, активности антимикробных химиотерапевтических препаратов и т.д.

Серологический метод заключается в определении титра специфических антител в сыворотке крови больного, реже — в обнаружении микробного антигена в исследуемом материале. С этой целью используются иммунные реакции.

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

Диагностическая ценность этих методов неравнозначна. Ведущим методом микробиологической диагностики является **бактериологический метод**, так как он позволяет выделять и идентифицировать микроб-возбудитель, т.е. первопричину болезни. Остальные методы менее информативны, так как они позволяют обнаружить в организме изменения, обусловленные наличием в нем микроба. Второе место по значимости занимает **серологический метод**, поскольку взаимодействие антигена и антитела характеризуется высокой степенью специфичности. Информативность трех остальных методов невысокая, и они обычно служат дополнением к бактериологическому и серологическому методам. Так, микроскопия исследуемого материала далеко не всегда позволяет увидеть и идентифицировать микробы под микроскопом. Их удается обнаружить только при высокой обсемененности ими материала. Даже обнаружив бактерии под микроскопом, идентифицировать их до вида морфологически нельзя. Как известно, все видовое многообразие бактерий сводится к 4 основным морфологическим формам: кокки, палочки, извитые и ветвящиеся формы. Поэтому по микро-

скопической картине можно весьма ориентировочно отнести увиденные бактерии к крупному таксону, например грамположительным коккам. Только в единичных случаях, когда бактерии имеют уникальную морфологию, микроскопически можно определить их родовую принадлежность. Информативность микроскопического метода грибов и простейших выше, так как грибы и простейшие, являясь эукариотами, имеют более крупные размеры и более характерную морфологию.

Диагностические возможности биологического метода ограничены тем, что к большинству возбудителей антропонозных инфекций человека лабораторные животные невосприимчивы, поэтому вызвать у них экспериментальную инфекцию не представляется возможным.

Возможности аллергологического метода ограничены тем, что большинство микробов в организме человека не вызывают ГЗТ.

Поскольку микробиологические исследования являются одним из наиболее дорогих видов лабораторных исследований, перед микробиологом стоит задача постановки достоверного микробиологического диагноза с наименьшей затратой времени, сил и средств. Поэтому для постановки диагноза используют 1–5 методов диагностики, чтобы выбранный набор методов гарантировал правильность ответа.

Особое значение приобретают методы экспресс-диагностики, которые позволяют поставить микробиологический диагноз в течение короткого промежутка времени (от нескольких минут до нескольких часов) с момента доставки исследуемого материала в лабораторию. К числу экспресс-методов относятся РИФ, ИФА, РИА, ПЦР, использование биочипов, хроматография и др. Особенности диагностики анаэробных инфекций изложены в материалах диска.

Наряду с традиционными классическими методами микробиологической диагностики в последние годы все большее значение приобретают молекулярно-биологические методы диагностики (ДНК-зонды, ПЦР, лигазная цепная реакция — ЛЦР, хроматография, электрофорез, иммуноблот, биочипы и др.).

Молекулярно-биологические методы диагностики основаны на идентификации ДНК и РНК, специфичных для данного вида микробов, и включают гибридизацию на основе ДНК-зондов и диагностику на основе ПЦР.

Постаналитический этап микробиологической диагностики заключается в клинической интерпретации результатов лабораторных исследований. При этом лечащий врач должен оценить этиологическое значение выделенных от больного микробов, скорректировать на основании данных микробиологического мониторинга проводимую больному эмпирическую антимикробную химиотерапию и др.

15.5.1. Методы микробиологической диагностики бактериальных инфекций

В бактериологии для обнаружения возбудителя в исследуемом материале используют бактериоскопический, бактериологический, биологический методы.

Достоинствами бактериоскопического метода являются простота, быстрота, экономичность. Однако он находит ограниченное применение, так как может быть использован лишь при наличии каких-либо морфологических или тинкториальных особенностей возбудителя и достаточном его содержании в исследуемом материале. Данный метод является ориентировочным.

Основной и самый точный метод диагностики бактериальных инфекций бактериологический, который используют почти при всех заболеваниях, несмотря на его недостатки: длительность исследования (от 4–5 дней до 2 мес), опасность (так как накапливается чистая культура возбудителя), сравнительную дороговизну. В том случае, если в исследуемом материале предполагается содержание возбудителя в достаточном количестве, посев материала производят на плотные питательные среды для получения изолированных колоний. При незначительном содержании микробов исследуемый материал прежде засевают на жидкие питательные среды — среды обогащения. Идентификацию выделенной чистой культуры производят по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим, антигенным и токсигенным свойствам (в зависимости от вида возбудителя). Определение перечисленных свойств позволяет установить вид возбудителя. С целью эпидемиологического маркирования производят внутривидовую идентификацию выделенной культуры: определяют ее фаговар, биовар и др. Кроме того, для назначения рационального лечения, как правило, определяют чувствительность выделенной культуры к антибиотикам.

При микробиологической диагностике заболеваний, вызванных условно-патогенными микробами, представителями нормальной микрофлоры, обязательным является определение количества возбудителей в исследуемом материале.

Биологический метод неэкономичен, негуманен, поэтому находит ограниченное применение. В качестве экспериментальных животных используют белых мышей, морских свинок, кроликов, обезьян и других животных.

Диагноз инфекционного заболевания возможно установить также с помощью серологического метода, позволяющего обнаружить либо специфические антитела в сыворотке больного, либо специфические антигены непосредственно в исследуемом материале. Антитела к возбудителю заболевания появляются, как правило, к концу первой недели болезни. Невозможность обнаружить их в первые дни заболевания является серьезным недостатком метода, особенно в тех случаях, когда заболевание протекает остро. Кроме того, при многих болезнях требуются изучение антителообразования в динамике и выявление увеличения количества антител, что также не позволяет быстро поставить диагноз. Недостатком метода является и то, что с его помощью нельзя точно идентифицировать возбудителя и определить его антибиотикограмму. Но в то же время это совершенно безопасный, относительно недорогой метод, позволяющий за короткое время поставить диагноз. В настоящее время при ряде болезней определяют не только количество, но и классы иммуноглобулинов.

При некоторых заболеваниях серологический метод применяют для выявления специфических антигенов в исследуемом материале. Поскольку специфические антигены, входящие в состав возбудителя, находятся в патологическом материале с первых минут болезни, этот вариант серологического метода применяют для ускоренной (в течение первого дня болезни) или даже экспресс-диагностики (в течение нескольких часов) инфекционных заболеваний.

В качестве вспомогательного при небольшой группе инфекционных заболеваний используют аллергологический метод, позволяющий выявить повышенную чувствительность к специфическому антигену (аллергену), которым является возбудитель заболевания.

15.5.2. Методы микробиологической диагностики вирусных инфекций

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

Вирусоскопический метод заключается в обнаружении вируса в исследуемом материале под микроскопом. Чаще используют электронный микроскоп, реже — люминесцентный. Световая микроскопия из-за ничтожно малых размеров вирусов практически не применяется. Лишь для обнаружения крупных вирусов, используя методы сверхокраски, можно применить световой микроскоп. Кроме того, с помощью светового микроскопа можно выявить внутриклеточные включения, которые образуются в пораженных клетках при некоторых инфекциях.

Вирусологический метод заключается в заражении исследуемым материалом чувствительной биологической модели (лабораторные животные, куриные эмбрионы или культуры клеток), индикации вируса и его последующей идентификации. При заражении лабораторных животных индикация вирусов производится, как правило, по клинической картине болезни, патолого-анатомическим изменениям ориентировочно и окончательно, например, с помощью реакции гемагглютинации. Эта же реакция позволяет выявить вирусы в курином эмбрионе, видимых изменений при вскрытии которого, как правило, не наблюдается. В культуре клеток наличие вируса определяют по цитопатическому действию (в том числе образованию внутриклеточных включений), гемадсорбции, феномену бляшкообразования, реакции гемагглютинации, отсутствию изменения окраски индикатора. Идентификация вируса осуществляется с помощью серологических реакций (РПГА, РТГА, РИ, РСК, ИФА и др.). Вирусологический метод позволяет точно определить природу возбудителя, но он требует достаточно времени (5–7 дней и более), значительных материальных затрат и небезопасен.

Особенностью серологического метода в вирусологии является исследование парных сывороток. Первую сыворотку берут у больного в острый период в начале болезни, хранят при температуре 4–8 °С, а вторую сыворотку берут через 10–14 дней. Сыворотки

исследуют одновременно. О болезни свидетельствует сероконверсия, т.е. нарастание титра антител во второй сыворотке по отношению к первой. Диагностической является сероконверсия в 4 раза и выше. Так как многие вирусные болезни протекают остро, этот вариант серологического метода обычно применяют для ретроспективной диагностики.

Ведущим методом лабораторной диагностики вирусных инфекций является вирусологический.

Ускоренная и экспресс-диагностика вирусных болезней производится так же, как при бактериальных инфекциях.

15.5.3. Особенности микробиологической диагностики микозов

Для диагностики грибковых инфекций обычно используют микроскопический метод. Микологический метод заключается в посеве патологического материала на специальные питательные среды, выделении чистой культуры возбудителя и ее идентификации по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам. Особенностью данного метода является его продолжительность — несколько недель из-за медленного роста грибов. Обнаружение антител при серологическом исследовании возможно со 2–4-й нед болезни. При некоторых заболеваниях выявляют специфические антигены в исследуемом материале. Аллергологический метод используют редко. Нередко при микозах применяют гистологический метод, заключающийся в обнаружении элементов гриба (споры, конидиальные головки и т.п.) в органах и тканях, пораженных грибами. С этой целью готовят гистологические тонкие или ультратонкие срезы тканей, окрашивают их специальными гистологическими и гистохимическими методами и исследуют с применением световой, а в случае необходимости и электронной микроскопии.

15.5.4. Особенности микробиологической диагностики протозойных инфекций

Микроскопическое исследование патологического материала заключается в приготовлении как нативных препаратов («толстая капля»), так и мазков, окрашенных по методу Романовского–Гимзе, и является основным методом диагностики заболеваний, вызванных простейшими. В некоторых случаях применяют серологический и аллергологический методы диагностики.

15.6. Принципы иммунологической диагностики болезней человека

Иммунодиагностика — раздел иммунологии, изучающий и разрабатывающий методы диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, связанных с функцией иммунной системы.

Многие инфекционные заболевания в настоящее время претерпели существенные изменения, что выражается в увеличении удельного веса легких, стертых и бессимптомных форм, росте аллергического компонента, высокой частоте микст-инфекций. Это затрудняет традиционную диагностику заболеваний, поэтому значимость иммунодиагностики, направленной на поиск антигенов возбудителя или специфических иммунных сдвигов в организме больного, возрастает.

Под иммунореактивностью (иммунный статус, иммунный профиль) понимают способность иммунной системы к иммунному ответу в данный момент времени. Ее характеризуют концентрация иммуноглобулинов, количество лимфоцитов и лейкоцитов, соотношение Т- и В-клеток и функциональные показатели, в частности способность иммунокомпетентных клеток отвечать на стимуляцию.

15.7. Контроль качества лабораторных исследований

Важным элементом работы микробиологической и иммунологической лаборатории является получение точных и сопоставимых результатов анализов, для чего необходимо осуществлять контроль качества проводимых исследований. Контроль качества может быть внутрилабораторным и внешним.

Внутрилабораторный контроль качества — система контрольных мер, которые проводятся в отдельной лаборатории персоналом этой лаборатории и направлены на обеспечение соответствующего качественного уровня работы лаборатории.

Внешний контроль качества — система контрольных мер, которые проводятся в рамках единой Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) лабораторных исследований группами экспертов и направлены на обеспечение правильной организации технологических процессов производства лабораторных исследований.

Федеральная система внешней оценки качества лабораторных исследований состоит из разделов, в рамках каждого из которых

выполняется оценка качества определенного вида лабораторных исследований. В структуру ФСВОК входят экспертные группы по разработке и проведению внешнего контроля качества в различных видах лабораторных исследований.

Задания для самоподготовки (самоконтроля)

- А.** Назовите метод микробиологического исследования, позволяющий установить вид возбудителя:
1. Аллергический.
 2. Микроскопический.
 3. Культуральный.
 4. Биологический.
- Б.** Назовите основную задачу бактериологического метода исследования.
- В.** У больного с подозрением на вирусную инфекцию на 7 день заболевания была взята сыворотка, в которой обнаружены специфические противовирусные антитела. Оцените достоверность полученного результата исследования.
- Г.** Назовите тип лаборатории, в которую следует направить материал от больного с подозрением на особо опасную инфекцию.

ЧАСТНАЯ БАКТЕРИОЛОГИЯ

16.1. Кокки

Кокки (*coccus* — зернышко, ягода) — микроорганизмы со сферической формой клетки. Сферическая форма определяет наименьшую площадь поверхности, что обеспечивает коккам большую устойчивость к факторам окружающей среды. Кокки широко распространены и являются частыми возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний, поэтому их называют гноеродными кокками. Кокки вызывают сепсис, являются причиной госпитальных и оппортунистических инфекций.

Таксономия кокков разнообразна. Они классифицируются на грамположительных и грамотрицательных аэробов (факультативных анаэробов) и анаэробов. Грамположительные аэробные кокки включают роды: *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Rhodococcus*, *Planococcus*, *Deinococcus* и др., грамположительные анаэробные кокки — *Coprococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Sarcina* и др. грамотрицательные аэробные кокки — *Neisseria* (менингококки, гонококки), *Moraxella*, *Morococcus* и др., грамотрицательные анаэробные кокки — *Acidaminococcus*, *Megasphaera*, *Veillonella* и др.

16.1.1. Аэробные грамположительные кокки

16.1.1.1. Стафилококки (род *Staphylococcus*)

Открыты Пастером и Огстоном в 1880 г. Родовое название *Staphylococcus* дал Огстон (*staphyle* — гроздь, *coccus* — зернышко, ягода), а описание рода — Розенбах.

Классификация. Род *Staphylococcus* включает более 32 видов, из них клинически значимых для человека около 8 видов: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. intermedius* и др.

Видовая классификация построена на основании изучения фенотипических свойств (около 50 тестов: биохимические, на патогенность, культуральные свойства) и генотипических (фрагменты хромосомного ограничения, риботипы) признаков. Патогенетически и клинически значима классификация по признакам: продукция плазмокоагулазы — коагулазоположительные стафилококки (КПС) (*S. aureus*, *S. intermedius* и др.) и коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* и др.). КПС рассматриваются как наиболее опасные и частые возбудители болезней, хотя тяжесть течения болезни зависит как от патогенности возбудителя, так и от уровня защитных механизмов организма человека; устойчивость к новобицину (*S. saprophyticus*), устойчивость к полимиксину (*S. aureus*, *S. epidermidis*). Существует внутривидовая дифференциация *S. aureus* на фагогруппы и фаговары, что используется в реакции фаготипирования для выяснения источника заражения и путей передачи инфекции.

Морфология. Стафилококки — грамположительные кокки, которым в чистой культуре свойственно скопление в виде гроздьев винограда (характерно деление в разных плоскостях). Неподвижные, не образуют спор, могут образовывать микрокапсулу.

Культуральные и биохимические свойства. Стафилококки растут на простых питательных средах (мясопептонный агар — МПА, мясопептонный бульон — МПБ), однако являются галофильными: хорошо размножаются при высоких концентрациях NaCl (10–15%), что используется при изготовлении селективной среды — желточно-солевого агара (ЖСА). Стафилококки чувствительны к анилиновым красителям (кристаллическому фиолетовому, бриллиантовому зеленому), йоду, что используется в местном лечении стафилококковых пиодермий (антисептики), а также эти красители входят в состав селективных сред для выделения энтеробактерий (среды Эндо, Плоскирева) для подавления роста грамположительных кокков.

Стафилококки продуцируют каталазу, что защищает их от губительного действия производных кислорода. Синтезируют каротиноидные пигменты (определяют золотистый, белый и другие цвета колоний), которые также защищают от оксидантов. Антиоксидантная активность стафилококков — один из механизмов их защиты в условиях пиогенных инфекций. Стафилококки часто характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам: β -лактамам, эритромицину, тетрациклинам, хлорамфениколу

и др. Устойчивость к антибиотикам контролируется R-плазмидами (синтез β -лактамаз) или хромосомными мутациями (метициллино-резистентные стафилококки — MRS-штаммы).

Антигены. Антигенными свойствами обладают структуры клеточной стенки: тейхоевые кислоты, пептидогликан и белок А, расположенный снаружи пептидогликана. Капсульный антиген находится в микрокапсуле. Антигены определяют видовую и типовую специфичность стафилококков.

Факторы патогенности. Основные группы факторов патогенности стафилококков: адгезины, микрокапсула, белок А, медиаторы межмикробного взаимодействия, секретируемые вещества. Адгезины обеспечивают способность стафилококков прикрепляться к различным клеткам и веществам организма. Тейхоевые кислоты ответственны за адгезию к эпителиальным клеткам. У *S. aureus* обнаружены белки-адгезины, которые взаимодействуют с различными протеинами: лектинами, фибронектином, муцином и др. Из *S. epidermidis* выделен специфический полисахарид, обеспечивающий прикрепление стафилококка к протезам, ортопедическим стержням и другим трансплантатам, что создает условия для развития инфекции. Микрокапсула полисахаридной природы подавляет фагоцитоз и способствует адгезии.

Белок А (протеин А) — компонент клеточной стенки стафилококков — связывает Fc-фрагменты антител, блокируя их опсоническую активность. Медиаторы межмикробного взаимодействия — факторы колонизации патогенным стафилококком определенного биотопа: бактериоцины (стафилококкцины) подавляют рост непатогенных стафилококков, заселяющих биотоп в норме; бактериолизины (лизостафин, лизоцим и др.) разрушают пептидогликан клеточной стенки грамположительных бактерий; феромоны — сигнальные белковые молекулы, регулирующие плотность популяции (кворум-сенсинг), формирование и функцию адгезинов и другие свойства; β -лактамаза защищает стафилококки от антибиотиков. Стафилококки секретируют в окружающие ткани разнообразные группы факторов патогенности: внеклеточные полисахариды, инактиваторы защитных механизмов хозяина, экзотоксины, ферменты патогенности. Внеклеточные полисахариды образуют слизистый слой на твердых поверхностях (биопленку), что способствует колонизации стафилококка на медицинском оборудовании, в биотопах человека, защищает от фагоцитоза. Обнаружена

большая группа секретируемых стафилококком факторов, инактивирующих защиту хозяина. Благодаря этим факторам стафилококки способны длительно выживать (персистировать) в клетках и тканях организма. *Антилизозимная активность* (АЛА) — способность инактивировать лизозим клеток и тканей. *Антиинтерфероновая активность* (АИА) — способность подавлять антибактериальное действие интерферона. *Антикомплементарная активность* (АКА) — специфическая инактивация системы комплемента. *Антикарнозиновая активность* (АКрА) — способность инактивировать карнозин — регулятор регенерационных и иммунных реакций. *Антилактоферриновая активность* (АЛфА) — инактивация лактоферрина — регулятора метаболизма железа в организме. *Антигемоглобиновая активность* (АНбА) — инактивация кислородсвязывающей функции гемоглобина.

Особое место в ряду факторов патогенности стафилококков занимают *экзотоксины*. *Гемолизины* α , β , δ , γ повреждают мембраны клеток (мембранотоксины). Они образуют каналы в цитоплазматической мембране эритроцитов, лейкоцитов и других клеток, нарушая их осмотическое давление и приводя к лизису. *Лейкоцидин* избирательно действует на лейкоциты, разрушая их. *Энтеротоксины* (А—F) относятся к гистотоксинам, вызывают пищевую интоксикацию. Энтеротоксины характеризуются высокой термостабильностью (выдерживают кипячение) и устойчивостью к протеолитическим ферментам. Энтеротоксины являются суперантигенами — вызывают поликлональную стимуляцию Т-лимфоцитов с последующей гиперсекрецией цитокинов и вторичной интоксикацией. *Экзотоксин, вызывающий синдром токсического шока (СТШ)*, является суперантигеном, что определяет механизм его токсического действия. Его продукция связана с наличием профага (лизогенная конверсия). *Эксфолиативный токсин* (А и В) разрушает межклеточные контакты в эпидермисе, что ведет к отслоению поверхностных структур эпидермиса (эксфолиации) и образованию изъязвляющихся пузырей — синдрому «ошпаренной кожи». Чаще встречается у новорожденных и детей младшего возраста.

Стафилококки обладают большим арсеналом *экзоферментов защиты и агрессии*. *Плазмокоагулаза* вызывает свертывание плазмы крови. *Ступок фибрина*, покрывая бактериальную клетку (псевдокапсула), защищает ее от фагоцитоза и бактерицидности сыворотки. *Каталаза* защищает стафилококк от действия кисло-

родзависимых бактерицидных механизмов фагоцитоза. *Лецитовителлаза* (*липаза*) разрушает оболочки клеток, жировые пробки в устье волосяных фолликулов, подавляет фагоцитоз. *Гиалуронидаза* разрушает гиалуроновую кислоту («цемент» соединительной ткани), способствует распространению возбудителя, расширению зоны поражения (фактор проницаемости). *Фибринолизин* (*стафилокиназа*) разрушает фибриновые сгустки с образованием инфицированных микротромбов и способствует генерализации инфекции. *ДНКаза* расщепляет ДНК, понижает вязкость окружающей среды, разжижает гной. *Мурамидаза* (*лизоцим*) растворяет клеточные стенки (пептидогликан) бактерий, являясь одним из факторов антагонизма стафилококков в микробиоценозе; подавляет фагоцитоз. *Нейраминидаза* расщепляет сиаловые кислоты (нейраминовою кислоту и др.) в слизи, оболочках клеток, способствуя проникновению в клетки и распространению в межклеточном пространстве.

S. saprophyticus обладает ферментом уреазой и способен под влиянием мочевины образовывать капсулу. Он является одним из основных возбудителем инфекции мочевого тракта (цистита, пиелонефрита).

Экология стафилококков. Стафилококки широко распространены в природе, обнаруживаются на коже и слизистых оболочках человека, паразитируют у животных. На коже человека доминирующей микрофлорой являются стафилококки, особенно *S. epidermidis*. Колонизируют слизистую оболочку носа, зева, ротовой полости и других органов, являясь представителями нормальной микрофлоры человека. Устойчивы во внешней среде: хорошо переносят высушивание, длительное время сохраняются в пыли. Техногенные загрязнения внешней среды (сероводородсодержащий газ и др.) повышают патогенность стафилококков, в частности его персистентную активность.

Эпидемиология стафилококковых инфекций. В современной медицинской практике большую опасность представляют экзогенные стафилококковые инфекции для больных в стационарах — *внутрибольничные* (*госпитальные*) инфекции. Основными возбудителями являются *S. aureus*, *S. epidermidis*. Источники заражения — здоровые носители госпитальных штаммов, а также больные со стертыми формами стафилококковой инфекции.

Наибольшую эпидемическую опасность представляет медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений — постоян-

ные (резидентные) носители госпитальных штаммов. Механизмы, пути и факторы передачи стафилококка разнообразны: аэрогенный (воздушно-капельный, воздушно-пылевой), фекально-оральный (пищевой), артифициальный (через нестерильные медицинские инструменты) и др. Восприимчивость к стафилококкам высокая, так как поражаются больные с иммунодефицитом, вызванным разными причинами (операция, травма, сахарный диабет и т.д.).

Кроме экзогенной, не меньшую опасность представляет *эндогенная, оппортунистическая* (от англ. *opportunity* — удобный случай) инфекция, которая вызывается стафилококками — представителями собственной нормальной микрофлоры. При снижении иммунного статуса организма аутоштаммы повышают свою вирулентность и вызывают патологический процесс как в исходном биотопе, так и в других биотопах организма за счет миграции и транслокации.

Патогенез стафилококковых инфекций. Стафилококки поражают любые органы и системы организма, вызывают сепсис, септикопиемию, токсинемию.

Иммунитет по механизму клеточный и гуморальный, по напряженности — нестойкий. Узкоспецифический (против определенных штаммов). По направленности антитоксический, антиферментный, антибактериальный. Возможен переход острой инфекции в хроническую с развитием аллергии.

Микробиологическая диагностика. Ведущим методом является бактериологический. Взятие исследуемого материала зависит от предполагаемой локализации с учетом патогенеза и клинической картины болезни. Главное значение в диагностике имеют идентификация возбудителя, его дифференциация от нормальной, сопутствующей стафилококковой микрофлоры. Экспресс-диагностика направлена на обнаружение серологическими реакциями антигенов ферментов патогенности и токсинов стафилококка, а также определения *tox*-гена в ПЦР. Бактериологический метод включает, кроме видовой идентификации стафилококков по ферментативным свойствам (стафилококковые тесты), определение у чистой культуры факторов патогенности, фаговара (выявление госпитальных штаммов, источника и путей передачи инфекции), антибиотикограммы.

Важное значение имеет выявление секретируемых факторов персистенции (АЛА, АИА, АКРА и др.) для диагностики резидентного носительства и прогнозирования осложнений, хронизации процесса.

Серологический метод, как правило, применяется в диагностике затяжных, хронических форм заболевания. Информативными показателями является обнаружение антител к факторам патогенности стафилококков: токсинам, ферментам, тейхоевой кислоте и др.

Профилактика и лечение. Антибиотики следует назначать по результатам антибиотикограммы выделенного возбудителя. В связи с внутриклеточным паразитированием стафилококка при выборе антибиотика для лечения или средства для санации бактерионосителя следует оценить способность препарата в субингибиторной концентрации подавлять факторы персистенции возбудителя, таким образом изгоняя его из клеток хозяина и повышая эффект терапии, профилактики осложнений. В связи с широким распространением среди стафилококков множественной антибиотикорезистентности следует назначать комбинированные препараты, содержащие блокаторы β -лактамазы. Для этого при хронических инфекциях применяют в лечебных целях убитую корпускулярную вакцину. Для профилактики госпитальной инфекции необходимо соблюдать строгий противоэпидемический режим: выполнение правил асептики, антисептики, дезинфекции, стерилизации, своевременное выявление больных стафилококковой инфекцией, их изоляция в специальное отделение или палату, плановое обследование медицинского персонала на стафилококковое носительство. Профилактика стафилококковой инфекции у новорожденных — актуальная проблема. Проводят иммунизацию рожениц стафилококковым анатоксином или стафилококковым иммуноглобулином (экстренная профилактика), определяют показатель микробной обсемененности и наличие стафилококка в молоке родильниц, на пеленках (пеленочный тест).

16.1.1.2. Стрептококки (род *Streptococcus*)

Открыты Билротом в 1874 г. Родовое название *Streptococcus* (*streptos* — скрученный в виде цепи, *coccus* — зернышко).

Таксономия и классификация. Род *Streptococcus* включает более 50 видов. Внутри рода на основании произвольно выбранных критериев (пиогенность для животных и человека, особенности метаболизма, экологические признаки) дифференцированы 4 группы видов стрептококков: пиогенные, оральные, анаэробные и другие стрептококки. Клинически значимые для человека виды: *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mitis*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *Peptostreptococcus anaerobius* и др. Видовая классификация построе-

на на основании изучения фенотипических свойств (около 30 тестов: биохимические, на патогенность, культуральные свойства). Для определенных видов стрептококков характерны различные антигены полисахаридной природы, связанные с серологическими группами (Lancefield, 1933), которые определяют для точной идентификации стрептококков. Известно 20 серологических групп: А, В, С, G и др. Штаммы *S. pyogenes* относятся к серогруппе А, *S. agalactiae* — к серогруппе В. Серогруппа С включает два вида: *S. dysgalactiae* и *S. equi* и т.д. Внутри серогрупп стрептококки разделяют на серовары. Так, внутри серогруппы А по М-белку определено до 80 сероваров. Имеется определенная связь между принадлежностью стрептококков к серогруппе, серовару и спецификой их патогенного действия: стрептококки серогруппы А вызывают скарлатину, рожу, ревматизм, нефрит, серовары № 1, 3, 5, 6, 18 чаще вызывают ревматизм, а № 12, 17, 19, 24, 49 — гломерулонефрит.

Морфология. Стрептококки — грамположительные кокки круглой или овальной формы, располагаются парами или цепочками. Длинные цепочки могут образовываться при росте микроба в жидкой питательной среде. Неподвижны, спор не образуют. Некоторые виды (*S. pneumoniae*) имеют капсулу полисахаридной природы.

Культуральные и биохимические свойства. Факультативные анаэробы, каталазоотрицательные. Растут на питательных средах с добавлением крови, сыворотки, углеводов. При росте на плотной среде образуют мелкие сероватые или бесцветные колонии. По характеру роста на кровяном агаре различают α -гемолитические стрептококки (частичный гемолиз и позеленение среды вокруг колоний), β -гемолитические стрептококки (полная зона гемолиза) и γ -гемолитические (не изменяющие кровяной агар).

Антигенная структура. Полисахариды клеточной стенки (С-антигены) определяют групповую специфичность. Белки клеточной стенки (М-, Р-, Т-антигены) дифференцируют стрептококки внутри серогрупп на серовары. Белок М у *S. pyogenes* (серогруппа А) является суперантигеном. *S. pneumoniae* дифференцируется на серовары по полисахаридам капсулы.

Факторы патогенности. Основные группы факторов патогенности стрептококков: белок М, капсула, липотейхоевая кислота, пептидогликан, секретлируемые факторы персистенции, экзотоксины, ферменты. М-белок — один из важнейших факторов патогенности *S. pyogenes* (группа А). М-белок по структуре напоминает пили

(ворсинки) грамотрицательных бактерий, участвует в процессе адгезии стрептококков к эпителию слизистых оболочек. М-белок в комплексе с другими поверхностными белками клеточной стенки стрептококка блокирует комплемент, иммуноглобулины, связывает фибриноген и фибрин, обладает антифагоцитарным свойством. *Капсула* у стрептококков групп А и С образована гиалуроновой кислотой, а у пневмококков — полисахаридом. Капсула обладает антифагоцитарным свойством, участвует в процессах колонизации и персистенции (экранизация пептидогликана). *Липотейхоевая кислота* в комплексе с М-белком способствует адгезии стрептококков. *Пептидогликан* стрептококков по свойствам напоминает эндотоксин грамотрицательных бактерий: пирогенная активность, дермонекротическое действие, кардит, токсическое действие на соединительную ткань и печень.

Среди *медиаторов межмикробного взаимодействия* важнейшими являются бактериоцины стрептококков — стрептоцины, которые участвуют в экологии стрептококков, являясь факторами колонизации патогеном определенного биотопа. Так, на слизистой оболочке миндалин больных хроническим тонзиллитом стрептоциногенные штаммы *S. pyogenes* встречались в 1,7–1,9 раза чаще, чем у здоровых бактерионосителей. *Секретируемые факторы персистенции*: АЛА и АКА стрептококков обнаружена у возбудителей хронических форм стрептококковой инфекции, эти факторы способствуют внутриклеточному паразитированию стрептококков. Стрептококки группы А (*S. pyogenes*) продуцируют большую группу экзотоксинов: эритрогенин, стрептолизины, лейкоцидин, цитотоксины. Эритрогенин (эритрогенный, пирогенный, scarlatinosный токсин) обладает нейротоксическим (гипоталамус), некротическим (эндотелий, миокард, печень) свойствами. Является суперантигеном, индуцируя массивный выход цитокинов, вызывает лихорадку, синдром токсического шока. *Стрептолизин S (stable)* устойчив к кислороду, лизирует эритроциты. Повреждает мембраны клеток почек, сердца, легких за счет связывания с фосфолипидами клеточных мембран. Ревматоидный фактор.

Стрептолизин O (oxygen-sensitive) чувствителен к кислороду. Кроме гемолитической активности, обладает кардиотропностью, иммуногенностью. Нарушает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. *Лейкоцидин* лизирует лейкоциты, подавляя фагоцитоз. Цитотоксины — пептиды, повреждающие клет-

ки. Нефритогенные штаммы (*S. pyogenes*, серогруппа А, серовар 12) выделяют цитотоксин, повреждающий ткань почек.

Стрептококки обладают арсеналом ферментов патогенности, к которым относятся гиалуронидаза, ДНКаза, мурамидаза (лизозим), фибринолизин (стрептокиназа), никотинамидадениндинуклеатидаза (НАДаза). *Гиалуронидаза* — фактор инвазии, способствует распространению стрептококков по соединительной ткани. *ДНКаза* (стрептодорназа) играет роль в инвазивности стрептококка. *Лизозим* стрептококков рассматривается как антифагоцитарный фактор, его продукция коррелирует с гемолитической активностью и капсулообразованием у пневмококков. *Стрептокиназа* активизирует растворение фибриновых волокон. Смесь стрептокиназы и стрептодорназы используется в клинике для рассасывания тромбов. *НАДаза* обладает кардиотоксическим и лейкотоксическим свойством.

Экология стрептококков. Стрептококки широко распространены в природе, обнаруживаются на коже и слизистых оболочках человека и животных. *S. pyogenes* (серогруппа А) паразитирует на слизистой оболочке переднего отдела носа, носоглотки, миндалин, на коже. *S. agalactiae* (серогруппа В) колонизирует слизистую оболочку влагалища, *S. pneumoniae* обнаруживается на слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта. Известно около 20 видов стрептококков, обитающих на слизистой оболочке ротовой полости (на эпителии щек, в десневых карманах, на поверхности зубов): *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis* и др. Во внешней среде стрептококки сохраняются в течение нескольких дней.

Эпидемиология стрептококковых инфекций. Основными источниками заражения являются больные и бактерионосители. Путь распространения инфекции воздушно-капельный, реже контактно-бытовой. Большинство стрептококков являются представителями нормальной условно-патогенной микрофлоры, поэтому наиболее восприимчивы к инфекции лица с иммунодефицитом (эндогенная, оппортунистическая инфекции). Возможны случаи госпитальной (внутрибольничной) инфекции.

Патогенез стрептококковых инфекций. Стрептококки, как и стафилококки, вызывают острые и хронические гнойно-воспалительные поражения различных органов вплоть до развития сепсиса, септикопиемии и токсинемии. Вместе с тем стрептококки могут быть главными или единственными возбудителями ряда инфекционных

заболеваний. *Контагиозный импетиго* — поражение поверхностных слоев кожи, чаще развивается у детей, обычно смешанной этиологии (*S. pyogenes*, *S. aureus*). Флегмона — диффузное гнойное воспаление соединительной ткани, в отличие от ограниченного гнойника — абсцесса, вызываемого стафилококком. Стрептококковая ангина (острый тонзиллит) — диффузное поражение зева и миндалин. Пневмококки могут вызывать средний гнойный отит и менингит. Пневмококк — типичный возбудитель крупозной (лобарной) пневмонии, однако может вызывать бронхопневмонию как вторичную инфекцию у ослабленных больных. *S. agalactiae* (серогруппа В), колонизируя слизистую оболочку влагалища у беременных, опасен для новорожденных, вызывает пневмонию, сепсис, менингит. Оральные стрептококки (*S. mutans* и др.) вызывают наиболее частые поражения в ротовой полости — кариес, пародонтит. Стрептококки из локального очага инфекции способны быстро проникать в кровь и вызывать сепсис (сепсис роженца, новорожденных). *Скарлатина* вызывается *S. pyogenes* (серогруппа А), характеризуется ангиной, интоксикацией, характерной сыпью на коже. Основной фактор патогенеза — эритрогенный токсин, синтез которого опосредован конвертирующим бактериофагом. *Рожа* (возбудитель *S. pyogenes*, серогруппа А) — острое хроническое воспаление кожи с преимущественной локализацией в области лица и нижних конечностей. В этиологии *гломерулонефрита* и *ревматизма* ведущая роль принадлежит *S. pyogenes* (серогруппа А). Заболевания развиваются как осложнение хронического фарингита или тонзиллита стрептококковой этиологии, в патогенезе ведущую роль играют иммуноопосредованные механизмы (гиперчувствительность иммунокомплексного типа). *Подострый септический эндокардит* вызывается α -гемолитическими зеленыщими стрептококками ротовой полости (*S. mitis* и др.), которые могут транслоцировать в кровь из естественного биотопа по разным причинам (микротравмы, экстракция зуба, очаг воспаления).

Иммунитет клеточный и гуморальный, нестойкий (кроме антитоксического после скарлатины), типоспецифический. По направленности антитоксический, антиферментный, антибактериальный. Возможен переход острой инфекции в хроническую (тонзиллит, рожа, ревматизм).

Микробиологическая диагностика. Ведущим методом является бактериологический. При идентификации возбудителя, кроме

определения вида, серогруппы и серовара, важное значение имеет выявление факторов патогенности и персистенции для подтверждения этиологического диагноза, прогнозирования течения процесса, а также выбора эффективных антибактериальных препаратов. При серологической диагностике ведется поиск антител к токсинам и ферментам патогенности стрептококка.

16.1.1.3. Энтерококки (род *Enterococcus*)

Таксономия и классификация. Выделены в самостоятельный род *Enterococcus* из группы стрептококков (Берджи. Определитель бактерий, 1994). Род *Enterococcus* включает около 20 видов, из них клинически значимые для человека *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans* и др. Видовая идентификация построена на изучении биохимических свойств. По антигенным свойствам относятся к серологической группе D.

Морфология и физиология энтерококков не отличаются от таковых других стрептококков, кроме способности расти на средах, содержащих 6,5% NaCl. На кровяном агаре могут вызывать α -гемолиз.

Факторы патогенности. Условно-патогенные виды, факторы патогенности аналогичны представителям вида *Streptococcus*: структуры клеточной стенки, токсины, ферменты, факторы персистенции (АЛА, АКА и др.).

Экология энтерококков. Основной биотоп — кишечник человека и животных, входят в состав микрофлоры ротовой полости и мочеполовой системы.

Эпидемиология и патогенез аналогичны таковым стрептококковых инфекций. Игруют роль в развитии пищевых токсикоинфекций, дисбактериозов кишечника.

Микробиологическая диагностика. Основным методом является бактериологический.

Лечение и профилактика стрептококковых и энтерококковых инфекций. Этиотропная терапия проводится антибиотиками, в основном пенициллином и его производными (оксациллин, бициллин-5 и др.). В связи с ростом частоты антибиотикорезистентности следует определять антибиотикограмму, а также осуществлять выбор препарата по оценке его антивирулентного действия в субингибиторных концентрациях.

Вакцины для профилактики стрептококковых и энтерококковых инфекций находятся в стадии разработки.

16.1.2. Аэробные грамотрицательные кокки

16.1.2.1. Нейссерии (род *Neisseria*)

Род *Neisseria* включает более 10 видов, из них 2 вида (*N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae*), патогенные для человека, а остальные (*N. sicca*, *N. flavescens*, *N. mucosa* и др.) представляют нормальную микрофлору слизистых оболочек человека и животных, однако могут вызывать гнойно-воспалительные заболевания у лиц с иммунодефицитом. Представители рода *Neisseria* часто располагаются парами (соприкасающиеся стороны клеток уплощены), могут образовывать капсулу и фимбрии, неподвижны, оксидазо- и каталазоположительные. Дифференцируются по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам.

16.1.2.1.1. Менингококки

Открыты Вексельбаумом в 1887 г.

Классификация и идентификация. На основании структуры капсульного полисахаридного антигена менингококки классифицируются на 13 серологических групп (А, В, С, D и др.), а внутри групп по белковым антигенам наружной мембраны клеточной стенки — на серовары.

Морфология. Менингококки — грамотрицательные диплококки округлой формы. Неподвижны. Спор не образуют. Имеют пили 4 типа. Образуют нежную капсулу полисахаридной природы.

Культуральные и биохимические свойства. Строгие аэробы, капнофилы. Растут на средах с добавлением белка (сыворотка, кровь). На плотной среде образуют нежные бесцветные округлые мелкие колонии. На кровяном агаре не дают гемолиза. Растут при 37 °С, 5% CO₂ стимулирует их рост. Биохимическая активность низкая. Протеолитическими свойствами не обладают. Оксидазо- и каталазоположительны. Ферментируют глюкозу и мальтозу.

Антигенная структура. Обладают сложной антигенной структурой. По капсульным полисахаридным антигенам делятся на 13 серогрупп. Наиболее важные серогруппы, связанные с заболеванием у человека, — А, В, С, D и X, Y, Z, W-135, 29F. Групповые антигены обнаруживаются в крови и ликворе у больных с активной формой инфекции. По белковым антигенам клеточной стенки внутри серогрупп подразделяются на 20 сероваров (1, 2, 3 и т.д.). Определение серогруппы и серовара имеет значение для контроля над ходом эпидемического процесса. Ведущее значение в эпиде-

мическом подъеме заболеваемости принадлежит менингококкам серогруппы А. Менингококки, содержащие серовар 2, чаще выделяются при генерализованных формах инфекции.

Факторы патогенности. Основные факторы патогенности: капсула, эндотоксин, пили IV типа, белки наружной мембраны, ферменты агрессии. *Капсула* — важный фактор патогенности менингококков, полисахаридной природы, нейтрализует фагоцитарную активность клеток, способствуя внутриклеточной персистенции. *Фимбрии (пили)* обеспечивают адгезию менингококков к клеткам эпителия носоглотки. *Белки наружной мембраны* — комплекс множества белков на поверхности клеточной стенки, которые участвуют в прикреплении менингококка к клеткам хозяина, способствуют проникновению менингококка внутрь клетки и участвуют в обменных процессах между паразитом и клеткой хозяина (метаболизм железа, меди, цинка и т.д.). Колонизации менингококка на слизистой оболочке способствуют факторы микробного антагонизма: бактериоцины, оксидаза и каталаза. Важная роль во внутриклеточной персистенции менингококка отводится АЛА возбудителя. *Эндотоксин* менингококков представляет собой липополисахаридный комплекс, который индуцирует синтез цитокинов, проявляет пирогенность, имеет сходство с гликолипидами человека (антигенная мимикрия), обладает летальными свойствами (развитие токсического шока и диффузной внутрисосудистой коагуляции). Патогенное действие менингококка определяется продукцией ряда ферментов: *гиалуронидазы* — фактора распространения, *нейраминидазы* и *фибринолизина* — факторов инвазии, оксидазы и супероксиддисмутазы — факторов микробного антагонизма.

Эпидемиология менингококковых инфекций. Природный резервуар менингококков — слизистая оболочка носоглотки человека. Менингококки паразитируют как на поверхности слизистой оболочки, так и внутри эпителиоцитов. Во внешней среде менингококки не выживают, погибая от высушивания, охлаждения, температуры выше 50 °С. Чувствительны к дезинфицирующим средствам. Основной источник инфекции — здоровые бактерионосители, а также больные менингококковым назофарингитом, редко — больные с генерализованной формой инфекции. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-капельный. Восприимчивы в основном дети и лица юношеского возраста. Заболеваемость возрастает в осенне-зимний период. Возникнове-

нию вспышек способствует скученность детей, учащихся в организованных коллективах.

Патогенез менингококковых инфекций. Менингококковая инфекция протекает в двух формах: локализованной и генерализованной. При локализованной форме менингококки проникают в клетки слизистой оболочки носоглотки и могут вызывать либо бактерионосительство, либо ограниченный биотопом воспалительный процесс в виде назофарингита. Если менингококк проникает в кровь, то развиваются генерализованные формы инфекции: менингококкемия (сепсис), эпидемический цереброспинальный гнойный менингит, менингоэнцефалит, эндокардит, артрит, полиартрит, иридоциклит, пневмония.

Иммунитет после генерализованных форм инфекции напряженный, антибактериальный, преобладают гуморальные механизмы защиты (бактерицидные антитела). Иммунитет носит группоспецифический характер.

Микробиологическая диагностика. Ведущим является бактериологический метод. Материалом для исследования являются ликвор, кровь, носоглоточная слизь с задней стенки глотки, сыворотка крови. Выбор исследуемого материала обусловлен формой инфекции. Поскольку менингококки очень неустойчивы вне организма человека, материал транспортируется в лабораторию в утепленных контейнерах при 35–37 °С.

Вспомогательное значение имеют серологическое исследование, которое направлено на определение в ликворе и моче группоспецифических антигенов с помощью ИФА и реакции коагуляции, а также обнаружение в парных сыворотках специфических антител.

Профилактика и лечение. Для лечения менингококковых инфекций применяют бензилпенициллин и его производные (ампициллин, оксациллин). При непереносимости пенициллинов назначают левомицетин или рифампицин. С целью специфической профилактики по эпидемиологическим показаниям применяют полисахаридные вакцины против менингококков групп А и С. Для экстренной профилактики контактными детям дошкольного возраста вводят противоменингококковый иммуноглобулин.

16.1.2.1.2. Гонококки

Открыты Нейссером в 1879 г. Относятся к роду *Neisseria*, вид *N. gonorrhoeae*.

Морфология. Грамотрицательные диплококки, имеют форму кофейных зерен или почек, сложенных вогнутыми сторонами друг к другу. Неподвижны, спор не образуют, имеют нежную капсулу, пили IV типа.

Культуральные и биохимические свойства. Гонококки принадлежат к наиболее прихотливым бактериям. Оптимальный рост на средах с нативным сывороточным белком во влажной среде с содержанием в воздухе 3–10% CO₂. Характеризуются низкой сахаролитической активностью — ферментируют только глюкозу. Оксидазо- и каталазоположительны. Легко подвергаются аутолизу. На плотной среде образуют мелкие бесцветные колонии. Дифференцируют 4 типа гонококков (I, II, III, IV) по морфологии колоний при боковом освещении в стереоскопическом микроскопе. Гонококки I типа выделяются при острой гонорее, образуют колонии ярко-оранжевого цвета. Гонококки II типа выделяются при бессимптомном течении болезни, образуют колонии голубовато-зеленого цвета. Только у гонококков I и II типов обнаружены пили. Гонококки III и IV типов — это музейные штаммы, образуют тусклые колонии без четкого разделения цветных полос.

Антигенные свойства. Обладают сложной антигенной структурой. Антигенной специфичностью обладают пили, пориновый белок, белки наружной мембраны, липоолигосахарид. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями гонококки не имеют типичного ЛПС с длинной O-специфической полисахаридной цепью, а имеют короткий гликолипид, который называется липоолигосахаридом (см. раздел 2.2.2). Структура гонококкового липоолигосахарида напоминает структуру гликофинголипида цитоплазматической мембраны человека, поэтому присутствие на поверхности микроба структуры, идентичной структуре клетки человека, мимикрирует микроб, позволяя ему избегать иммунного распознавания.

Факторы патогенности. Основные факторы патогенности: капсула, пили IV типа, эндотоксин, белки наружной мембраны, секретруемые факторы персистенции, бактериоцины, ферменты. *Капсула* (микрокапсула), в структуре которой важная роль отводится сиаловой кислоте, блокирует активацию комплемента, защищает от фагоцитоза, способствует внутриклеточной локализации гонококка. *Ворсинки (пили, фимбрии) IV типа* — факторы адгезии гонококка к поверхности клеток слизистой оболочки мочевого

тракта. Кроме адгезии, пили способствуют внутриэпителиальной инвазии и повышают устойчивость гонококка к фагоцитозу. Важную роль как факторы колонизации гонококка играют *белки наружной мембраны* (Ора, Орс, рI, рII и др.). Они усиливают адгезию, внутриклеточную инвазию, антифагоцитарную активность, устойчивость к бактерицидности сыворотки. Один из факторов колонизации — *бактериоцины* гонококков (гоноцины). Установлена корреляция между лизоцимной и бактериоциногенной активностью гонококков, что подтверждает роль бактериоцинов, как и лизоцима, в формировании микробного биоценоза. Важными факторами персистенции гонококка являются АЛА и АКА. Штаммы гонококка с высокой АЛА и АКА чаще выделялись от больных с хронической формой гонореи. *Эндотоксин* гонококков — комплекс белка и липоолигосахарида — участвует в деструктивном действии патогена на эпителий слизистых оболочек. Из ферментов патогенности у гонококков следует отметить гиалуронидазу, протеазы, супероксиддисмутазу, каталазу, мурамидазу (лизоцим). *Гиалуронидаза* — фактор распространения гонококка в межклеточном пространстве, что приводит к поражению органов малого таза (восходящая гонорея). *Протеазы* разрывают клеточные связи, нарушают целостность мембран, разжижают слизь; *IgA-протеаза* разрушает секреторные антитела. Ферменты *лизоцим, каталаза, супероксиддисмутаза, β-лактамаза* — факторы микробного антагонизма. Определенный процент штаммов гонококка устойчив к антибиотикам за счет наличия R-плазмид, продукции β-лактамазы и других факторов антибиотикорезистентности.

Эпидемиология гонококковых инфекций. Гонококки очень неустойчивы во внешней среде, чувствительны к антисептикам и дезинфектантам. Типичным биотопом паразитирования гонококка являются клетки эпителия слизистой оболочки мочеполовых путей человека. Источник инфекции — больной острой и хронической, особенно бессимптомной (торпидной) формой гонореи. Пути передачи половой, контактно-бытовой. Восприимчивость высокая.

Патогенез гонококковых инфекций. При острой гонорее развивается гнойное воспаление слизистой оболочки уретры, шейки матки. Возможны осложнения в виде воспаления внутренних половых органов: эндометрит, аднексит, простатит и т.д. Участились случаи экстрагенитальной формы гонореи: фарингит, проктит, конъюнктивит (бленнорея у новорожденных) и т.д. Заболевание

протекает часто бессимптомно, возможно развитие хронической формы гонореи.

Иммунитет не формируется, часто регистрируется реинфекция.

Микробиологическая диагностика. При острой форме гонореи ведущим является бактериологический метод, возможен бактериоскопический метод, при хронической — поиск антител к возбудителю. При диагностике хронической и торпидно протекающей форм гонореи выделить возбудителя трудно, так как гонококк паразитирует внутри клеток эпителия. Поэтому существует метод выделения внутриклеточно паразитирующих патогенных нейссерий (менингококков и гонококков). Сущность метода заключается во взятии в качестве исследуемого материала клеток от больного, в которых паразитирует патоген. Клетки подрачивают в среде 199 или среде Игла, затем делают высев на элективные среды, содержащие лизоцим.

Лечение и профилактика. Против β -лактамазоактивных штаммов гонококков применяют цефалоспорины, макролиды и др. Осуществляют выбор антибиотиков, которые в субингибиторных концентрациях подавляют факторы персистенции гонококков. При лечении хронической гонореи используют убитую вакцину. Специфическая профилактика гонореи отсутствует. Проводятся противоэпидемические мероприятия.

16.1.3. Анаэробные кокки

Таксономия и классификация. Анаэробные кокки делятся на две группы: грамположительные (*Coprococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*) и грамотрицательные (*Acidaminococcus*, *Megasphaera*, *Veillonella*). Среди этих родов есть паразиты человека, которые могут вызывать заболевания.

Морфология и физиология анаэробных кокков

Под Coprococcus. Кокки образуют пары или короткие цепочки. На кровяном агаре образуют мелкие беловатые колонии, иногда с α -гемолизом. Каталазоотрицательные. Типовой вид — *C. entactus*.

Под Peptococcus. Кокки расположены парами, тетрадами, группами. Каталазоотрицательные. На кровяном агаре образуют колонии черного цвета. Единственный вид — *P. niger*.

Под Peptostreptococcus. Кокки расположены парами, тетрадами, цепочками. Как правило, каталазоотрицательные. Типовой вид — *P. anaerobius*.

Pod Ruminococcus. Клетки сферические, слегка удлинённые, располагаются в парах и цепочках. Могут быть подвижными. Каталазоотрицательные. Типовой вид — *R. flavefaciens*.

Pod Acidaminococcus. Часто овальные или почковидные диплококки. Единственный вид — *A. fermentans*.

Pod Megasphaera. Крупные кокки в парах или в цепочках. Типовой вид — *M. elsdenii*.

Pod Veillonella. Диплококки или кокки в виде скопления и коротких цепочек. Каталазоотрицательные. Типовой вид — *V. parvula*.

Факторы патогенности. У штаммов *Peptostreptococcus* обнаружены факторы патогенности: эндотоксин (цитотоксин), протеазы, уреазы, β -лактамаза, гликозидазы.

Штаммы *Coprococcus* характеризуются факторами патогенности: эндотоксином (цитотоксином), Fc-связывающими рецепторами, продукцией гликозидаз и уреазы.

Факторы патогенности штаммов *Ruminococcus*: адгезины, уреазы, гликозидазы (муциназы). У штаммов *Veillonella* обнаружен фактор деградации IgA. Гликолитические ферменты анаэробных кокков (гликозидазы) деградируют гликопротеины слизистых оболочек. Бактериальная уреазы может играть роль в патогенезе мочевых инфекций.

Экология анаэробных кокков и их роль в инфекционной патологии. Представители рода *Peptostreptococcus* обитают на коже, слизистых оболочках ротовой полости, кишечника, гениталий. Могут вызывать поражения корневого канала зуба, периодонтит, инфекции генитального тракта, тромбофлебиты, раневые инфекции, менингит, цистит, абсцессы, сепсис.

Ruminococcus паразитирует в кишечнике человека, рубце, толстой и слепой кишке млекопитающих. Вызывает мочевые инфекции, болезнь Крона.

Coprococcus обитает в кишечнике человека, вызывает болезнь Крона, язвенный колит, артриты.

Peptococcus niger паразитирует на слизистых оболочках человека, выделен от больных перитонитом, из субдуральной эмпиемы.

Veillonella является представителем нормальной микрофлоры ротовой полости, кишечника, верхних дыхательных путей. Вызывает абсцессы, пневмонии, нагноения ран и ожоговой поверхности, синуситы.

Анаэробные кокки часто вызывают заболевания в ассоциации между собой и аэробами (смешанные инфекции). Инфекции имеют эндогенный характер.

Микробиологическая диагностика. Ведущим методом диагностики является бактериологический. При взятии проб на исследование важно исключить их контаминацию посторонней аэробной микрофлорой. В связи с этим материалы, полученные при бронхоскопии или взятые с поверхности ран, а также мокрота, смывы из верхних дыхательных путей, естественно выпущенная моча, не подлежат исследованию на анаэробы. Транспортировать исследуемый материал следует в закрытой резиновой пробкой пробирке (флаконе) или непосредственно в герметически закрытом шприце (резиновый колпачок на игле и т.п.). Для качественной транспортировки пробирка, флакон заполняется бескислородной газовой смесью: 80% азота, 10% водорода, 10% двуокиси углерода. Сроки доставки материала не должны превышать 1 ч. Кровь следует засеивать непосредственно у постели больного.

Лечение и профилактика. Специфическая профилактика анаэробных кокковых инфекций не разработана. Лечение анаэробных инфекций проводится антибиотиками: метронидазолом (трихопол), клиндамицином, линкомицином, левомицетином, цефокситином и др. Необходим контроль антибиотикограмм.

16.2. Палочки грамотрицательные факультативно-анаэробные

16.2.1. Энтеробактерии (семейство *Enterobacteriaceae*)

Общая характеристика. Семейство *Enterobacteriaceae* является самым многочисленным семейством, объединяющим более 40 родов и как следствие имеющим большую степень гетерогенности. Процент ГЦ-пар в ДНК, определяющих степень гетерогенности, варьирует от 36–42% (роды *Proteus*, *Providencia*) до 52–60% (роды *Klebsiella*, *Enterobacter*). Центральное место занимает род *Escherichia* (50–52% ГЦ-пар), который является типовым родом. Близкородственное к нему положение занимают роды *Shigella* (50–52% ГЦ-пар) и *Salmonella* (50–53% ГЦ-пар).

Морфология и физиология. Представители семейства являются грамотрицательными палочками размером 1–5×0,4–0,8 мкм. Спор

не образуют, за исключением родов *Shigella* и *Klebsiella*, подвижны за счет перитрихально расположенных жгутиков. Некоторые образуют капсулу. Растут на простых питательных средах, большинство, за исключением рода *Yersinia*, хорошо культивируются при 37 °С. Факультативные анаэробы. Обладают оксидативным и бродильным метаболизмом. Оксидазоотрицательны. Обладают нитратредуктазой. Глюкозу ферментируют муравьино-кислым брожением с образованием как большого количества кислот, выявляемых реакцией метиленового красного, так и 2,3-бутандиола, который определяют в реакции Фогеса–Проскауэра. Некоторые представители семейства при ферментации глюкозы образуют газ. Энтеробактерии обладают широким спектром биохимической активности, которая служит основой для подразделения внутри семейства на роды, а внутри некоторых родов на виды. Ключевыми тестами при первичной идентификации энтеробактерий являются (рис. 16.1):

- способность образовывать газ при ферментации глюкозы;
- способность расщеплять лактозу;
- продукция сероводорода.

Для родовой идентификации также определяют продукты, образующиеся при ферментации глюкозы (реакции с метиленовым красным и Фогеса–Проскауэра), способность продуцировать индол, расщеплять мочевины, утилизировать цитрат, вырабатывать

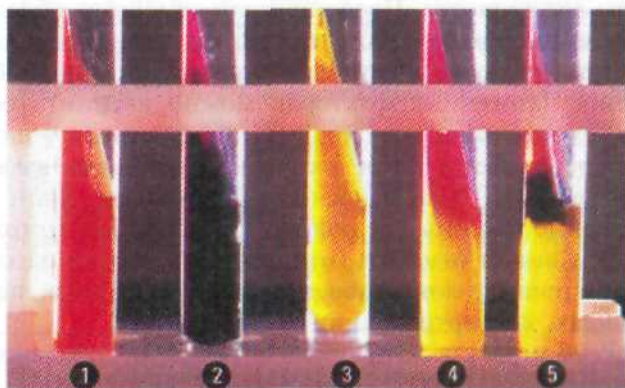


Рис. 16.1. Дифференциация представителей семейства *Enterobacteriaceae* на среде Клиглера: 1 — среда до посева; 2 — *Salmonella*; 3 — *Escherichia*; 4 — *Shigella*; 5 — *Salmonella Typhi*

ферменты, превращающие аминокислоты — декарбоксилазы лизина и орнитина, дезаминазу фенилаланина, а также способность использовать различные моно-, олиго- и полисахариды в качестве энергетического источника.

Антигенная структура. Дифференциация бактерий внутри рода на виды в основном проводится по антигенным свойствам. Энтеробактерии обладают соматическим О-антигеном, могут встречаться жгутиковыи Н-антиген и поверхностный К-антиген. Представители некоторых родов, в частности рода *Yersinia*, имеют дополнительные видоспецифические антигены. Антигенной специфичностью обладают также пили IV типа.

Распространение в природе. Энтеробактерии разнообразны по экологии и кругу хозяев. Они распространены повсеместно: в почве, воде, входят в состав микрофлоры различных животных и человека. Могут вызывать заболевание у человека, различных животных, птиц, насекомых, растений.

Представители родов *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* являются возбудителями острых кишечных инфекций, энтеропатогенные иерсинии *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* вызывают у человека псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз соответственно, а *Y. pestis* — чуму. Представители родов *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* являются возбудителями внутрибольничных инфекций, а некоторые из них вызывают пищевые токсикоинфекции, заболевания органов респираторного и мочевыделительного трактов.

Факторы патогенности. Представители семейства обладают разнообразными факторами патогенности, которые в различных комбинациях присутствуют в определенных видах. Среди большого разнообразия патогенных факторов можно выделить основные, которые в тех или иных комбинациях присутствуют у патогенных энтеробактерий, обеспечивая развитие патогенеза вызываемого ими заболевания. К ним относятся: эндотоксин, пили IV типа, ТТСС, белковые токсины специфического действия (цито- и энтеротоксины). Следует отметить, что синтез факторов патогенности опосредован генами, локализованными на островках патогенности, плаزمидах, конвертирующих бактериофагах.

Эндотоксин играет важную роль в развитии лихорадки, эндотоксического шока, сопровождающегося лихорадкой, ознобом, гипотензией и тахикардией, принимает участие в развитии диареи через процесс активации каскада арахидоновой кислоты и последующего синтеза простагландинов.

Начальные этапы инфекции связаны со структурами, обеспечивающими взаимодействие бактерий с поверхностным эпителием кишечника. Этот процесс обеспечивается поверхностными структурами клетки: пилиями IV типа, филаментозными структурами, составляющими ТТСС (см. раздел 3.1.5).

Установлено 4 типа механизма взаимодействия возбудителей острых кишечных инфекций с поверхностным эпителием кишечника (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Механизмы взаимодействия возбудителей острых кишечных инфекций с поверхностным кишечным эпителием

Тип взаимодействия	Возбудители	Механизм патогенного действия	Факторы патогенности, обеспечивающие процесс
1-й тип	ЭТКП	Размножение на поверхности эпителия слизистой оболочки тонкой кишки без повреждения	Пили IV типа (факторы колонизации)
2-й тип	ЭПКП, ЭГКП	Размножение на поверхности эпителия тонкой и толстой кишки с разрушением микроворсинок и повреждением апикальной поверхности (эффект прикрепления/сглаживания)	Пили IV типа (ЭПКП), продукты генетического островка патогенности <i>LEE</i> : белок интимин и эффекторные белки ТТСС
3-й тип	Род <i>Shigella</i>	Внедрение и размножение в эпителиальных клетках толстой кишки, цитотоксическое повреждение и гибель эпителиоцитов	Эффекторные белки ТТСС: <i>ipa</i> -антигены и белок <i>VirG</i>
4-й тип	Род <i>Salmonella</i> , род <i>Yersinia</i>	Трансцитоз эпителия тонкой кишки через М-клетки с инфицированием пейеровых бляшек и последующим размножением в макрофагах	ТТСС-1 (<i>Salmonella</i>), продукт гена <i>inv</i> , белок <i>Ail</i> (<i>Yersinia</i>)

Пили IV типа, присутствуя у некоторых бактерий (энтеротоксигенные — ЭТКП, энтеропатогенные — ЭПКП, энтероагрегативные ЭАКП кишечные палочки), обеспечивают их прикрепление к эпителиальным клеткам слизистой оболочки кишечника.

ТТСС представляет шприцеобразную систему белков, через которую в цитозоль клетки-хозяина транспортируются эффектор-ные молекулы, индуцирующие инвазию бактерии клеткой хозяина и развитие энтерита. *ТТСС* имеется у родов *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, некоторых *E. coli* (ЭПКП, энтероинвазивные — ЭИКП, энтерогеморрагические — ЭГКП кишечные палочки). Экспрессия белков, составляющих *ТТСС*, происходит при попадании микроба в организм хозяина.

Следует отметить, что одним из основных симптомов заболеваний, вызываемых энтеробактериями, является диарея. По механизму развития различают два типа диареи: воспалительную и секреторную.

Воспалительная диарея характеризуется присутствием нейтрофилов в испражнениях и связывается с возбудителями, вызывающими инвазию слизистой оболочки кишечника (*Shigella*, нетифоидными *Salmonella*, ЭИКП). В ее развитии принимают участие эффекторные белки *ТТСС*.

Секреторная диарея характеризуется отсутствием нейтрофилов в фекалиях, связана с неинвазивными возбудителями (ЭТКП, *V. cholerae*), которые вырабатывают белковый энтеротоксин.

Цитотоксины (*Shigella*, ЭГКП) вызывают повреждение клеток, нарушая синтез белка.

Белковые токсины у энтеробактерий в основном накапливаются в периплазматическом пространстве клетки, попадая во внешнюю среду после гибели бактериальной клетки.

Антифагоцитарная активность обеспечивается факторами, присущими определенным видам. К ним относятся капсула, Vi-антиген у *S. Typhi*, компоненты *ТТСС*, ферменты аденилатциклаза и супероксиддисмутаза, специфические антигены.

Микробиологическая диагностика. Основу микробиологической диагностики инфекционных процессов, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, составляет бактериологический метод исследования. Используются также серологический метод и ПЦР.

16.2.1.1. Эшерихии (род *Escherichia*)

Род *Escherichia* включает несколько видов; из которых в патологии человека и животных основное значение имеет вид *E. coli*, впервые описанный в 1885 г. Т. Эшерихом.

Морфология. Прямые грамтрицательные палочки размером 0,4–0,6×2–6 мкм, подвижные за счет перитрихально расположенных жгутиков. **Культуральные свойства.** На плотных средах образуют колонии в R- и S-формах. Колонии в S-формах гладкие, блестящие, полупрозрачные. На жидких средах образуют диффузное помутнение и придонный осадок. **Биохимические свойства.** Обладают выраженной биохимической активностью. Биохимическими свойствами, составляющими основу дифференциальной диагностики при бактериологическом исследовании, являются:

- продукция кислоты и газа при ферментации глюкозы;
- ферментация лактозы;
- отсутствие продукции сероводорода;
- продукция индола.

Антигенная структура. *E. coli* обладает сложной антигенной структурой. Имеет соматический O-антиген, определяющий серогруппу. Известно около 171 разновидностей этого антигена.

Поверхностный K-антиген может быть представлен 3 антигенами: A, B и L, отличающимися по чувствительности к температуре и химическим веществам. У эшерихий встречается более 97 разновидностей K-антигена преимущественно B-типа. K-антиген обладает способностью маскировать O-антиген, вызывая феномен O-инагглютинабельности. В этом случае O-антиген можно выявить только после разрушения K-антигена кипячением. Типоспецифическим антигеном является H-антиген, определяющий серовары, которых насчитывается более 57. Антигенная структура определяется формулами серогруппы как O:K:, серовара как O:K:H:, например O₁₂B₆H₂.

Резистентность. В течение нескольких месяцев сохраняется в воде и почве. Будучи неприхотливыми к питательным средам, быстро размножаются в пищевых продуктах, особенно молочных. Погибают при нагревании при 55 °C в течение 60 мин, при 60 °C — в течение 15 мин. В окружающей среде способны переходить в некультивируемую форму.

Экология и особенности распространения. Вид *E. coli* не является однородным, среди них выделяют условно-патогенные и патогенные эшерихии.

Условно-патогенные эшерихии. Основная масса эшерихий является облигатным представителем микрофлоры кишечника и влагалища человека. *E. coli* также составляют микрофлору кишечни-

ка млекопитающих, птиц, рептилий, рыб. В составе микрофлоры толстой кишки они выполняют много полезных функций: являются антагонистами патогенных кишечных бактерий, гнилостных бактерий и грибов рода *Candida*. Участвуют в синтезе витаминов, группы В, Е и К, частично расщепляют клетчатку. Эти эшерихии рассматриваются как непатогенная флора, хотя в редких случаях (у лиц с иммунодефицитом) при попадании в другую экологическую нишу они могут вызывать инфекционное заболевание, протекающее в виде сепсиса, вторичной пневмонии, нагноения ран.

С испражнениями эти эшерихии выделяются в окружающую среду. Присутствие кишечной палочки в воде, почве, продуктах, предметах обихода является показателем фекального загрязнения.

Патогенные эшерихии отличаются от условно-патогенных возможностью синтеза факторов патогенности, которые генетически связаны с наличием островков патогенности, конвертирующих фагов и плазмид вирулентности. Патогенные эшерихии подразделяются на возбудителей парентеральных эшерихиозов и диареогенные. Среди возбудителей парентеральных эшерихиозов выделяют уропатогенные эшерихии, являющиеся возбудителями воспалительных процессов мочевыводящей системы. Некоторые из них обладают гемолитическими свойствами. Другие возбудители парентеральных эшерихиозов способны вызвать генерализованные процессы в виде сепсиса и менингита. Около 80% менингитов связаны с *E. coli*, которой новорожденный заражается при прохождении через родовые пути. *E. coli*, вызывающая менингит у новорожденных, обладает микрокапсулой, состоящей из гомополимера сиаловой кислоты. Наличие микрокапсулы придает возбудителю антифагоцитарные свойства, так как микрокапсула перестает опсонизироваться из-за потери способности активировать комплемент.

Диареогенные эшерихии также не являются однородной группой, они подразделяются на ЭПКП, ЭГКП, ЭТКП, ЭИКП, ЭАКП.

Кроме вышеперечисленных, имеется еще 3 разновидности в настоящее время недостаточно хорошо изученных кишечных палочек. Эти группы различаются по экологии, путям передачи, патогенезу и клиническим проявлениям вызываемого ими заболевания. Это обусловлено различиями в наличии факторов патогенности и их генетической детерминации. В пределах каждой категории имеется определенный состав О-серогрупп (табл. 16.2) или О:Н-

сероваров. Именно по составу О-серогрупп и проводится первичная дифференциация диареегенных эшерихий.

Таблица 16.2. Классификация энтеровирулентных (диареегенных) *E. coli*

Категория <i>E. coli</i>	Наиболее частые серогруппы по О-антигену	Основные факторы патогенности
ЭПКП	O55, O86, O111, O119, O125ac, O126, O127, O128, O142	Пили IV типа (<i>Bfp</i>), интимин, эффекторные белки TTCC
ЭТКП	O6, O8, O11, O15, O20, O25, O27, O78, O128, O148, O149, O159, O173	Факторы колонизации (CF), термолабильный (LT) и термостабильный (ST) энтеротоксины
ЭИКП	O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167	<i>Ipa</i> -BCD-антигены, белок <i>VirG</i>
ЭГКП	O26, O55, O111ab, O113, O117, O157	Интимин, эффекторные белки TTCC, шигаподобные токсины, серинпротеаза, гемолизин
ЭАКП	O3, O15, O44, O86, O77, O111, O127	Биопленку формирующие фимбриальные адгезины (AAF) и белок дисперзин, энтеротоксины термостабильные (ЭАТС-1), <i>Pet</i> , <i>Pic</i>

ЭПКП вызывают диарею у детей первого года жизни. Заболевание может также протекать как внутрибольничная инфекция в отделениях для новорожденных и грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании. Заболевание передается контактно-бытовым путем. С ЭПКП связаны серогруппы O55, O11, O26, O18 (всего 13). ЭПКП обладают способностью размножаться на поверхности эпителия тонкой кишки, разрушая микроворсинки и повреждая апикальную поверхность эпителия. Этот процесс известен под названием «прикрепление и сглаживание» (A/E — *attaching and effacing*). В результате этого процесса в участке прикрепления бактерий к эпителию тонкой кишки происходит дегенерация эпителиальной поверхности, сопровождающаяся потерей эпителиальных микроворсинок и сборкой пьедесталоподобной актиновой структуры, следствием чего является уменьшение всасывающей поверхности кишечника. Этот процесс обеспечивается кодируемы-

ми плазмидой 60 МД пиялями IV типа, которые у ЭПКП называются пучокформирующими пиялями, а также белком-интимином и эффекторными белками ТСС, которые экспрессируются генами островка патогенности, известного как локус сглаживания энтероцитов (от англ. *LEE* — *locus of the enterocyte effacing*), локализованного на хромосоме.

Пили и белок-интимин обеспечивают тесное взаимодействие бактериальной клетки с эпителиоцитом, а в результате действия эффекторных белков секреторной системы в месте прикрепления бактериальной клетки к эпителиоциту формируется пьедестал, который является результатом реорганизации клеточного цитоскелета эффекторными белками, представляя собой полимеризованный актин.

Некоторые серовары, например O55:H10, O111:H2, O26:HNM, продуцируют шигаподобные токсины.

ЭГКП способны вызывать у людей кровавый понос (геморрагический колит) с последующим осложнением в виде гемолитического уремического синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпury. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют серовары O157:H7 и O157:HNM. Источником инфекции являются крупный рогатый скот и овцы. Основной путь передачи алиментарный, через мясо, не прошедшее достаточную термическую обработку. Поражаются слепая, восходящая и поперечная толстая кишки.

Механизм взаимодействия ЭГКП с энтероцитами происходит аналогично таковому у ЭПКП благодаря наличию на хромосоме островка патогенности *LEE*.

Развитие гемолитического колита и уремического гемолитического синдрома связано со способностью продуцировать *шигаподобные токсины* (см. раздел 16.2.1.3), синтез которых опосредуется конвертирующими бактериофагами. В этом процессе принимают участие также кодируемые плазмидой O157 *серинпротеаза*, которая нарушает процесс свертывания крови, действуя на V фактор, и *гемолизин*, который также способствует нарушению барьерной функции кишечника. У ЭГКП обнаруживаются два типа шигаподобных токсинов. Серовар O157:H7 может синтезировать как один, так и оба типа. Серовар O157 не обладает способностью утилизировать сорбит, что используется при проведении бактериологического исследования.

ЭИКП способны внедряться и размножаться в эпителиальных клетках слизистой оболочки толстой кишки, вызывая их деструкцию. Это обусловлено наличием плазмиды 140 МД, идентичной таковой у шигелл (см. раздел 16.2.1.3), которая кодирует синтез поверхностных белков, *IP*A-антигенов, опосредующих процесс инвазии в клетки слизистой оболочки толстой кишки, и белок *VirG*, обеспечивающий сборку актина. Результатом действия этих факторов патогенности является развитие дизентериеподобного заболевания (рис. 16.2). Заражение *ЭИКП* происходит водным и элементарными путями, возможны вспышки внутрибольничных инфекций, вызванных *ЭИКП*. С *ЭИКП* связаны серогруппы O124, O144, O152 (более 9 серогрупп).

ЭАГКП являются преобладающим этиологическим агентом персистирующей диареи в развивающихся странах и медленно текущей диареи в индустриально развитых странах. Особенность возбудителя заключается в том, что они прикрепляются к эпителиальным клеткам в характерной манере, напоминающей укладку кирпичей. Прикрепляясь к слизистой оболочке кишечника, они стимулируют продукцию слизи, приводя к образованию толстой слизистой биопленки, инкрустированной *ЭАГКП*. Образование биопленки уси-

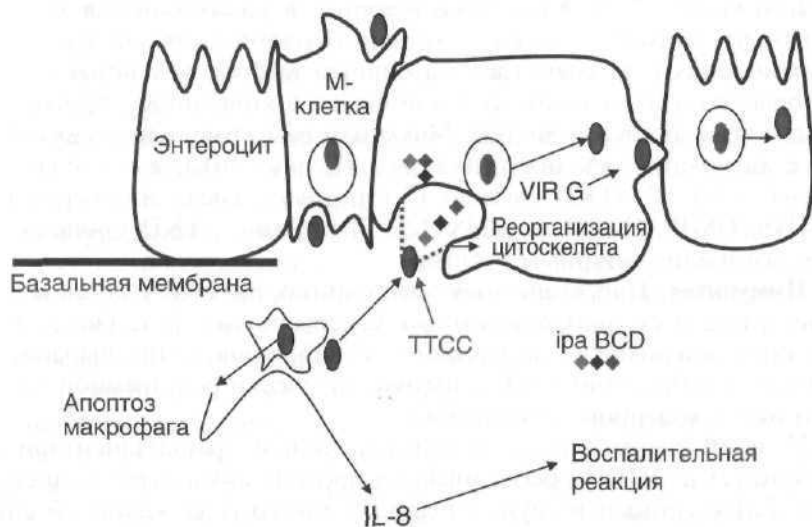


Рис. 16.2. Инфекционный цикл *Shigella* (ЭИКП)

лишает персистенцию микроба и создает барьер, препятствующий проникновению антибиотиков и антибактериальных факторов хозяина. В развитии заболевания участвуют: *фимбриальные адгезины (AAF)*, синтез которых опосредуется плазмидой 65 МД, высокоиммуногенный белок *дисперзин*, который, связываясь с клеточной поверхностью, принимает участие в образовании биопленки, а также термостабильный энтеротоксин-1 и токсины с цитотоксическим эффектом.

ЭТКП являются возбудителями холероподобного заболевания у детей и взрослых, известного под названием «диарея путешественников». Патогенность связана с выработкой 2 энтеротоксинов, которые вызывают развитие секреторной диареи: термолabileного (LT), структурно и функционально связанного с холерным токсином, и термостабильного (ST) энтеротоксинов. Синтез обоих токсинов детерминируется плазмидой. Факторами патогенности также являются пили IV типа, которые называются *факторами колонизации CF* (от англ. *colonization factors*). Их синтез контролируется второй плазмидой. Факторы колонизации CF являются пилиями IV типа. Они различаются по антигенной специфичности, их иначе называют колонизационными антигенами, которых насчитывается более 21. Наиболее часто встречаются CF1 и CF2.

Благодаря CF ЭТКП прикрепляются и размножаются на поверхности эпителия тонкой кишки. Колонизация поверхности тонкой кишки обеспечивает массивный выброс энтеротоксинов, которые нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, приводя к развитию водянистой диареи. Механизм развития диареи связывают с активацией аденилатциклазы LT кишечника, а гуанилатциклазы — ST. С ЭТКП связано 17 серогрупп, среди них серовары O6H16, O8H9, O78:H11, O148:H28. Заражение ЭТКП происходит водным и алиментарным путями.

Иммунитет. При кишечных эшерихиозах вырабатывается местный иммунитет, опосредованный секреторными IgA. После кишечного эшерихиоза, вызванного ЭТКП, происходит выработка антител к субъединице В LT, иммунологически родственной субъединице В холерного энтеротоксина.

У детей первого года жизни пассивный трансплацентарный иммунитет к ЭПКП обеспечивается проходящими через плаценту IgG. Естественный иммунитет детей первого года жизни обеспечивают бифидобактерии, которые колонизируют кишечник к 5-му дню жизни, и антитела, находящиеся в материнском молоке.

Надежный иммунитет к возбудителям парентеральных эшерихиозов не вырабатывается.

Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил, санитарному контролю за источниками водоснабжения, пищевыми предприятиями, продуктами питания.

Микробиологическая диагностика осуществляется бактериологическим методом. Материалом для исследования при кишечных эшерихиозах служат испражнения, при парентеральных — материал из соответствующего инфекционного очага (моча, отделяемое раны, кровь, ликвор). Исследуемый материал (кроме крови и ликвора) засеивается на дифференциальные лактозосодержащие среды, после инкубации при 37 °С в течение 18 ч отбираются колонии, агглютинирующиеся поливалентной ОВ-агглютинирующей сывороткой, которые подвергаются идентификации до вида по биохимическим тестам с последующим определением их серологического варианта.

16.2.1.2. Клебсиеллы (род *Klebsiella*)

Род получил название по имени Э. Клебса, который впервые в 1875 г. описал микроб. В патологии человека основная роль принадлежит 3 видам: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. granulomatis*, которые различаются по биохимическим свойствам и культуральным особенностям.

Морфология. Неподвижные грамтрицательные палочки размером 0,3—1,5×0,6—0,8 мкм, имеющие капсулу. Располагаются одиночно, парами или цепочками.

Культуральные свойства. За исключением вида *K. granulomatis*, который на искусственных питательных средах растет плохо, и его культивируют в желточном мешке куриного эмбриона, остальные виды клебсиелл нетребовательны к питательным средам. На жидких средах вызывают диффузное помутнение. На плотных образуют блестящие выпуклые слизистые колонии.

Биохимические свойства. Способны расщеплять лактозу, поэтому относятся к группе колиформных бактерий. Дифференциация внутри рода на виды и внутри вида. Разделение *K. pneumoniae* на подвиды производится на основе биохимических свойств. Для клебсиелл характерно отсутствие продукции сероводорода. Они

способны утилизировать цитрат, малонат, расщеплять мочевины. В отличие от других видов, *K. oxytica* продуцирует индол.

Антигенная структура. Обладают О-антигеном (более 12 серогрупп) и полисахаридным капсульным антигеном (более 85 групп).

Факторы патогенности. Полисахаридная капсула обеспечивает устойчивость к фагоцитозу и действию комплемента. Большинство клебсиелл обладают пилиями III типа, продуцируют термостабильный и термолабильный энтеротоксины, а также ферменты патогенности: нейраминидазу, ДНКазу, фосфатазу.

Экология и распространение. Благодаря наличию капсулы клебсиеллы устойчивы в окружающей среде, длительное время сохраняются в почве, воде, помещениях. Чувствительны к кипячению и дезинфектантам. *K. pneumoniae* входит в состав факультативной флоры кишечника, верхних дыхательных путей, влагища. Обнаруживается на коже и слизистых оболочках.

Патогенез и заболевание у человека. *K. pneumoniae* подвид *pneumoniae* является возбудителем неспецифических инфекций дыхательных путей, органов мочевыводящей системы, пищевой токсикоинфекции. Особенно опасны штаммы, обладающие фактором множественной лекарственной устойчивости, так как они являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций, которые протекают с поражением дыхательных и мочевыводящих путей. Этот микроб вызывает также гнойные послеродовые осложнения и неонатальную инфекцию новорожденных, которая протекает в виде пневмонии, кишечных расстройств и токсико-септических состояний, заканчивающихся летально.

Возбудитель подвида *ozaenae* вызывает озену — атрофический зловонный ринит. Клебсиелла подвида *rhinoscleromatis* вызывает риносклерому — хроническое деструктивно-грануломатозное заболевание носоглотки. *K. oxytica* является возбудителем внутрибольничных инфекций в урологических клиниках. *K. granulomatis* является возбудителем донованоза — венерической паховой гранулемы, которая проявляется грануломатозными изъязвлениями на коже и в подкожной клетчатке. Заболевание передается половым, реже бытовым путем, для него характерна эндемичность распространения, в основном в странах тропического климата.

Иммунитет. Гуморальный иммунитет протективными свойствами не обладает. Антитела являются свидетелями инфекционного процесса. Процесс выздоровления связан с активацией фагоцитоза.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериологический метод исследования. Материал для исследования, выбор которого зависит от локализации инфекционного процесса, засевают на лактозосодержащие дифференциальные питательные среды с последующим выделением чистой культуры возбудителя и ее идентификацией до вида и подвида. Серологическая диагностика проводится постановкой РСК с О-антигенами. Диагностику донованоза проводят бактериоскопическим методом путем обнаружения телец Донована в мазках из биоптата гранулем, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Лечение и профилактика. Средств специфической профилактики не существует. Лечение проводят клебсиеллезным бактериофагом и антибиотиками. Необходим контроль антибиотикограмм.

16.2.1.3. Шигеллы (род *Shigella*)

Род получил название по имени К. Шига, который в 1898 г. детально изучил микроб, известный в настоящее время под названием *S. dysenteriae*, серовара 1.

Род *Shigella* включает 4 вида, которые различаются по биохимическим свойствам и антигенной структуре: *S. dysenteriae* — 12 сероваров; *S. flexneri* — 9 сероваров; *S. Boydii* — 18 сероваров; *S. sonnei* — 1 серовар.

Морфология. Шигеллы — неподвижные палочки размером 0,5–0,7×2–3 мкм, спор и капсулу не образуют.

Культуральные свойства. Хорошо культивируются на простых питательных средах. На плотных средах образуют мелкие гладкие блестящие полупрозрачные колонии, на жидких — диффузное помутнение. Жидкой средой обогащения является селенитовый бульон. У *S. sonnei* отмечена при росте на плотных средах S-, R-диссоциация.

Биохимические свойства. Шигеллы обладают слабой биохимической активностью по сравнению с родами *Escherichia* и *Salmonella*.

Основные биохимические признаки, необходимые для идентификации при выделении чистой культуры:

- не образуют газ при ферментации глюкозы;
- не расщепляют лактозу;
- не продуцируют сероводород.

S. dysenteriae не расщепляет маннитол. *S. sonnei* способен ферментировать лактозу медленно, в течение 72 ч. Является наиболее

лее биохимически активным видом, по биохимической активности подразделяется на хемовары. От других видов шигелл *S. sonnei* можно отличить по биохимическим свойствам.

Резистентность. В зависимости от температуры, влажности, pH и вида возбудителя выживаемость шигелл во внешней среде, на предметах обихода колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Наиболее неустойчив во внешней среде вид *S. dysenteriae*. Шигеллы хорошо переносят высушивание, низкие температуры, но быстро погибают под воздействием прямых солнечных лучей и нагревания (при 60 °С — через 30 мин, при 100 °С мгновенно). Благоприятной средой для шигелл являются пищевые продукты. *S. sonnei* в молоке и молочных продуктах способны не только длительно переживать, но и размножаться. Дезинфицирующие средства (гипохлориты, хлорамин, лизол и др.) в обычных концентрациях убивают шигеллы. У некоторых видов, в частности у *S. dysenteriae*, отмечен переход в некультивируемую форму.

Антигенная структура. Все шигеллы обладают соматическим O-антигеном, в зависимости от строения которого происходит подразделение на серовары, а *S. flexneri* внутри сероваров подразделяется на подсеровары. Серовароспецифические O-антигены *S. flexneri* детерминируются конвертирующими бактериофагами. *S. sonnei* обладает антигеном фазы I, который является K-антигеном.

Факторы патогенности. Все виды шигелл инвазируют слизистую оболочку толстой кишки с последующим межклеточным распространением. Эта способность связана с функционированием крупной плазмиды инвазии, которая имеется у всех 4 видов шигелл. В отличие от других видов шигелл, у которых эта плазида имеет молекулярную массу 140 МД, у *S. sonnei* эта плазида составляет 120 МД и добавочно детерминирует синтез антигена фазы I. Плазида инвазии детерминирует синтез TTСС, через которую проникают в клетку эффекторные белки-инвазины, *ipa-BCD* (*invasion plasmid antigens*), которые чувствительны к трипсину. Поэтому процесс инвазии шигелл в эпителий кишечника происходит в толстой кишке.

Ipa-BCD обеспечивают процесс инвазии эпителия слизистой оболочки толстой кишки через M-клетки и последующее проникновение шигелл в эпителиоциты слизистой оболочки с базальной стороны. Помимо *ipa-BCD*-инвазинов, в патогенезе играют роль белки внутриклеточного распространения, которые вызывают ли-

зис мембраны эукариотической клетки, обеспечивая внутриклеточное и межклеточное распространение. После проникновения в эпителиоциты шигеллы лизируют окутывающую их мембранную вакуоль, проникают в цитозоль клетки, где покрываются филаментами актина, формируя актиновый хвост, который способствует продвижению бактерии по клеточному цитозолю и проникновению в прилегающие клетки в результате полимеризации актина. Этот процесс происходит при участии белка *внутриклеточного распространения (VirG)*, синтез которого также детерминирован плазмидой. Этот белок вызывает лизис мембран клеток хозяина, обеспечивая тем самым внутриклеточное и межклеточное распространение шигелл. Плазмидные гены начинают экспрессироваться при 37 °С, в условиях осмотического давления кишечника.

Шигеллы продуцируют *шига (ST)- и шигаподобные (SL-T) токсины*. Шигатоксин продуцируется *S. dysenteriae* серовара 1, остальные шигеллы продуцируют шигаподобные токсины. Это белковые токсины, состоящие из 1 энзиматической субъединицы А и 5 рецепторных субъединиц В, имеющих сродство к рецептору Gb3 (*globotriacylceramide*), который локализуется на мембранах эндотелия капилляров. Субъединица А, проникнув в клетку, взаимодействует с 60S-субъединицей рибосом, необратимо блокируя синтез белка. Эти токсины не имеют гомологии ни с холерным токсином, ни с LT-токсином ЭТКП. Шига- и шигаподобные токсины накапливаются в периплазматическом пространстве клетки и выделяются в окружающую среду после гибели шигелл. У шигелл, отличных от *S. dysenteriae* серовара 1, шигаподобных токсинов вырабатывается в 1000 раз меньше, поэтому ареал действия токсина ограничивается стенкой кишечника. У *S. dysenteriae* серовара 1 токсин попадает в кровь и наряду с эндотелием подслизистой оболочки поражает также гломерулы почки, вследствие чего, помимо кровавого поноса, развивается гемолитический уремический синдром с почечной недостаточностью.

Эндотоксин защищает шигеллы от действия низких значений рН и желчи.

Эпидемиология. Шигеллы вызывают заболевания, называемые шигеллезами (старое название — бактериальная дизентерия), которые являются антропонозными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи. В развивающихся странах наиболее частыми возбудителями являются *S. flexneri* и *S. dysenteriae* серовара 1.

В отличие от других шигелл, *S. dysenteriae* вызывает длительные пролонгированные эпидемии шигеллеза. Передается в основном контактно-бытовым путем. Заболевание протекает с тяжелой клинической картиной и часто заканчивается летально. К тому же отмечено более быстрое формирование антибиотикорезистентности у *S. dysenteriae*, чем у других видов шигелл. Для *S. flexneri* характерен водный путь передачи. *S. sonnei* вызывает шигеллез в легкой форме, часто в виде бактерионосительства. Передается в основном алиментарным путем через молочные продукты. Осложнениями шигеллезом может быть развитие кишечного дисбактериоза. Летальность при шигеллезах достигает 0,3%.

Патогенез и клиническая картина. Шигеллезы — это инфекционные заболевания, характеризующиеся поражением толстой кишки с развитием колита и интоксикацией организма. Заболевание характеризуется сложными начальными этапами патогенеза. Проникнув через М-клетки в подслизистую оболочку, шигеллы взаимодействуют с макрофагами, вызывая их апоптоз. В результате происходит выделение цитокинов ИЛ-8, который инициирует развитие воспалительного процесса в подслизистой оболочке и как следствие воспалительной диареи (см. рис. 16.2).

Апоптоз фагоцитов позволяет шигеллам проникнуть в эпителиальные клетки с базальной стороны. Межклеточное распространение шигелл приводит к развитию эрозий. При гибели шигелл происходит выделение шига- и шигаподобных токсинов, действие которых вызывает появление крови в испражнениях. Патологический процесс ограничивается толстой кишкой. Бактериemia при шигеллезах не наблюдается. При шигеллезе, вызванном *S. dysenteriae* серовара 1, шигатоксин попадает в кровь, вызывая поражения гломерул почек. При этом воспаленный эндотелий сужает сосуды, увеличивая скорость кровотока. Это приводит к повышению динамического давления, вызывая обнажение рецепторов для мультимерного фактора Виллебранда, который вызывает агрегацию тромбоцитов, приводящую к окклюзии сосудов и развитию уремии.

Иммунитет. В защите от инфекции основная роль принадлежит секреторным IgA, предотвращающим адгезию, и цитотоксической антителозависимой активности интраэпителиальных лимфоцитов, которые вместе с секреторным IgA уничтожают шигеллы.

Микробиологическая диагностика. Основным методом является бактериологический, материалом для исследования служат испраж-

нения. Для посева отбирают гнойно-слизисто-кровяные образования из средней порции кала, которые непосредственно высевают на ряд разных лактозосодержащих и других дифференциально-элективных плотных питательных сред. В случае выявления бактерионосителей посев испражнений обязательно проводится в селенитовый бульон с последующим выделением возбудителя на плотных дифференциально-элективных питательных средах. Среди выросших на этих средах колоний отбирают лактозоотрицательные, которые идентифицируют до вида и серовара, выделенные культуры *S. flexneri* — до подсероваров, а *S. sonnei* — до хемоваров. В качестве вспомогательного используют серологический метод с постановкой РНГА.

Профилактика и лечение. Для лечения по эпидемическим показаниям используют бактериофаг орального применения, антибиотики после определения антибиотикограммы. В случае возникновения дисбактериоза применяют пробиотики для коррекции микрофлоры. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-гигиенических правил приготовления, хранения и реализации пищевых продуктов, при водоснабжении, правил личной гигиены и других мероприятий, аналогичных таковым при кишечном эшерихиозе.

16.2.1.4. Сальмонеллы (род *Salmonella*)

Род получил название по имени Сальмона, который в 1885 г. описал микроб, выделенный из свиньи и известный в настоящее время под названием серовар *S. Choleraesuis*.

Морфологические и культуральные свойства. Подвижные грам-отрицательные палочки размером 0,7–1,5×2–5 мкм. Капсулу не образуют. Хорошо растут на простых питательных и желчесодержащих средах. На плотных средах могут образовывать колонии в R- и S-формах, на жидких — диффузное помутнение. Колонии в S-форме средних размеров, гладкие, блестящие, полупрозрачные с голубоватым оттенком. Серовар *S. Schottmuelleri* (*S. Paratyphi* B) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкими средами обогащения при посеве крови являются триптозосоевый бульон, бульон с сердечно-мозговой вытяжкой, желчный бульон, при посеве содержащие дополнительную флору материалов (фекалии, желчь, мочу, пищевые продукты) — селенитовый бульон, а также тетратионатовый бульон, и среда Раппопорт–Василиади

(последняя среда не используется для выделения *S. Typhi*). На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии, на висмут-сульфитном агаре — колонии черного цвета, на среде *BGA* — розовые колонии.

Биохимические свойства. Обладают выраженной биохимической активностью. Основные биохимические свойства, необходимые для идентификации:

- ферментация глюкозы до кислоты и газа (*S. Typhi* не продуцирует газ);
- отсутствие ферментации лактозы;
- продукция сероводорода (за исключением *S. Paratyphi A*);
- отсутствие индолообразования;
- декарбоксилирование лизина (за исключением *S. Paratyphi A*);
- отсутствие расщепления мочевины;
- отрицательный тест Фогеса—Проскауэра.

Антигенная структура и классификация. Сальмонеллы обладают соматическим О-антигеном, жгутиковым Н-антигеном. Некоторые сальмонеллы обладают К-антигеном. В связи с тем что по основным биохимическим свойствам представители рода *Salmonella* однотипны, дифференциация внутри рода проводится по антигенной структуре.

Имеется несколько классификаций сальмонелл, наиболее старой является классификация по Кауфману—Уайту, разработанная в 1934 г. (табл. 16.3). В основе этой классификации лежит подразделение сальмонелл на серологические группы по общности строения О-антигена и внутри серогруппы — на серовары в соответствии с различиями в строении Н-антигена.

О-антиген состоит из R-ядра и боковой S-цепи. К S-цепи присоединяются сахара, которые называются рецепторами и обозначаются цифрами. Критерием для объединения сальмонелл в серогруппу является общность конечного сахара, который по химической природе является 3', 6'-дидезоксигексозой.

Н-антиген является двухфазным. Это связано с тем, что его синтез кодируется двумя независимыми генами, работа одного из которых исключает работу другого. Поэтому в каждой клетке может быть синтезирован только один белок (фаза). Первая фаза обозначается буквами, она считается специфической, вторая фаза — цифрами, ее принято считать неспецифической.

Таблица 16.3. Классификация сальмонелл по антигенной структуре по Кауфману—Уайту

Название серовара	Серогруппа	Антиген		
		О	H	
			фаза 1	фаза 2
<i>S. Paratyphi A</i>	2 (A)	1, 2, 12	a	—
<i>S. Derby</i>	4 (B)	1, 4, 5, 12	f, g	1, 2
<i>S. Haifa</i>		1, 4, 5, 12	Z10	1, 2
<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. Infants</i>		6, 7	R	1, 5
<i>S. Choleraesuis</i>	6, 7 (C1)	6, 7	c	1, 5
<i>S. Paratyphi C</i>		6, 7 (vi)	c	1, 5
<i>S. Newport</i>	6, 8 (C2)	6, 8	eh	1, 2
<i>S. Dublin</i>	9 (D1)	1, 9, 12 (vi)	g, p	—
<i>S. Enteritidis</i>		1, 9, 12	g, m	—
<i>S. Panama</i>		1, 9, 12	e, v	1, 5
<i>S. Typhi</i>		9, 12 (vi)	d	—
<i>S. Anatum</i>		3 (E1)	3, 10	c, h

В таблице Кауфмана—Уайта (см. табл. 16.3) серогруппы обозначаются цифрами согласно номеру группового рецептора. (A) — 2; (B) — 4; (C₁—C₄) — 6, 7; (D₁) — 9. Внутри серогруппы серовары расположены в алфавитном порядке. В прежних классификациях каждый серовар соответствовал виду.

В настоящее время род *Salmonella* состоит из двух видов: *S. enterica* и *S. bongori*.

S. enterica состоит из 6 подвидов: *enterica*, *palamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *hoitanae*, *indica*. В него включены все сальмонеллы, являющиеся возбудителями человека и теплокровных животных. Имена сероваров подвида *enterica* пишутся с прописной буквы, они соответствуют прежним видовым названиям, например *S. typhi* — *S. Typhi*. Вид *S. bongori* подразделяется на 21 серовар и включает в себя сальмонеллы, изолированные из холоднокровных животных.

Некоторые серовары сальмонелл, в частности *S. Typhi*, имеют полисахаридный Vi-антиген, являющийся разновидностью K-антигена. Vi-антиген по химической структуре является поли-

мером N-ацетилгалактозоаминоуроной кислоты. Этот антиген является рецептором для бактериофагов. По спектру чувствительности к набору Vi-фагов устанавливается фаговар *S. Typhi*, который необходим для эпидемиологического анализа вспышек брюшного тифа с целью определения источника инфекции. Vi-антиген может придавать бактериям явление O-инагглютинабельности.

Факторы патогенности сальмонелл. Вид *S. enterica* является факультативным внутриклеточным паразитом, способным инвазировать нефагоцитирующие клетки эпителия слизистой оболочки кишечника и размножаться в макрофагах. Это связано с тем, что, в отличие от вида *S. bongori*, вид *S. enterica* имеет в геноме 6 так называемых островков патогенности (*pathogenicity island*) *SPI*, детерминирующих синтез факторов патогенности, среди которых наибольшее значение в развитии патогенеза заболевания принадлежит двум: *SPI-1* и *SPI-2*. Первый из них детерминирует синтез секреторной системы третьего типа (TTCC-1), эффекторные белки которой вызывают инвазию эпителия слизистой оболочки кишечника путем реорганизации цитоскелета клетки хозяина и участвуют в развитии воспалительной диареи. *SPI-2* контролирует синтез TTCC-2, обеспечивающую размножение *S. enterica* в макрофагах и развитие системной инфекции. Эффекторные белки TTCC-2 ингибируют процесс созревания фаголизосомы, т.е. слияние вакуоли, содержащей сальмонеллу, с лизосомой, в результате чего предотвращается убивание сальмонеллы НАДФН-оксидазой фагоцита. Помимо функциональной активности *SPI-2*, на способность *Salmonella* сохраняться и размножаться в макрофагах влияет фермент *супероксиддисмуаза*, синтез которой кодируется ламбда-подобным конвертирующим фагом.

Экспрессия генов *SPI-1* регулируется высоким осмотическим давлением и низкой концентрацией кислорода, которые наблюдаются внутри кишечника. На активацию *SPI-2* влияет низкий pH внутрифагосомального окружения. Все сальмонеллы обладают эндотоксином, который вызывает в случае бактериемии развитие лихорадки. При достижении критической концентрации в тканях кишечника эндотоксин активирует каскад арахидоновой кислоты, в результате чего увеличивается синтез простагландинов и как следствие повышается уровень цАМФ, приводящий к нарушению водно-солевого баланса кишечника и развитию диареи. Попав после перорального заражения в тонкую кишку, сальмонеллы инвазируют трансцитозом

через М-клетки слизистую оболочку тонкой кишки без ее повреждения. Через М-клетки сальмонеллы транспортируются в субэпителиальное пространство, где захватываются макрофагами и дендритными клетками и привносятся ими в прилегающие к М-клеткам пейеровы бляшки, в них сальмонеллы, размножаясь в макрофагах, формируют первичный очаг инфекции.

Резистентность. Сальмонеллы устойчивы к воздействию факторов внешней среды. Выдерживают рН 4,0–9,0; в водоемах, сточных водах, почве сохраняют жизнеспособность до 3 мес, в комнатной пыли — от 80 до 550 дней. Хорошо переносят низкие температуры. Сохраняются в зараженных продуктах: в колбасе 3 мес, в замороженном мясе и яйцах до 1 года; на овощах и фруктах 5–10 дней. При нагревании до 56 °С сальмонеллы гибнут в течение 45–60 мин, при 100 °С погибают мгновенно. Растворы дезинфицирующих веществ (5% фенол, 3% хлорамин, 3% лизол) убивают сальмонеллы в течение 2–3 мин. При неблагоприятных условиях сальмонеллы могут переходить в некультивируемую форму.

Вызываемые заболевания. В зависимости от источника инфекции, путей передачи, особенностей патогенеза и форм проявления инфекционного процесса среди заболеваний, вызываемых сальмонеллами, различают системные инфекции (брюшной тиф и паратифы), сальмонеллезные гастроэнтериты и госпитальный (нозокомиальный) сальмонеллез.

Возбудители брюшного тифа и паратифов

Брюшной тиф — острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Протекает в генерализованной форме с поражением лимфатического аппарата кишечника, мезентериальных лимфоузлов, паренхиматозных органов, с бактериемией. Характеризуется циклическим течением. Клинически проявляется выраженной интоксикацией с лихорадкой, развитием гепатолиенального синдрома, в ряде случаев розеолозной сыпью и энтеритом.

Название болезни введено Гиппократом, оно происходит от греческого слова *tuphos* (туман, спутанное сознание).

Этиология. Возбудителем брюшного тифа является *S. Typhi*. Впервые возбудитель заболевания обнаружили в органах умерших людей Т. Брович (1874), Н.И. Соколов (1876) в России и К. Эберт (1880) в Германии. В 1884 г. Т. Гаффки выделил возбудитель в чистой культуре. Возбудителями паратифов являются *S. Paratyphi A*,

описанная А. Брионом и X. Кайзером, *S. Paratyphi B*, описанная Г. Шоттмюллером, и *S. Paratyphi C*.

По данным ВОЗ, ежегодно на земном шаре заболевает брюшным тифом 16 млн человек, смертность от него достигает 600 000 случаев в год. Возбудители паратифов *S. Paratyphi A, B, C* выделяются реже, чем *S. Typhi*.

Возбудители брюшного тифа и паратифов являются сероварами подвида *enteric*, обладающими следующей антигенной структурой: *S. Typhi* O: 9, 12 Vi, H: d, *S. Paratyphi A* O: 1, 2, 12, H: a (1,5); *S. Paratyphi B* O: 1,4 (5)12, H:b,1,2, *S. Paratyphi C*: O: 6,7(Vi) H: c, 1,5. *S. Typhi, S. Paratyphi C* имеют полисахаридный Vi-антиген.

Морфологические и культуральные свойства типичны для рода *Salmonella*. Серовар *S. Schottmuelleri* (*S. Paratyphi B*) при росте на плотных средах образует слизистые валики. Жидкими средами обогащения при посеве крови являются трипозосоевый бульон, бульон с сердечно-мозговой вытяжкой, желчный бульон, при посеве содержащих дополнительную флору материалов (фекалии, желчь, мочу, пищевые продукты) — селенитовый бульон, а также тетратионатный бульон. На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют бесцветные колонии.

Биохимические свойства в основном типичны для рода *Salmonella*. Отличительными особенностями являются: отсутствие газообразования при ферментации *S. Typhi*, неспособность *S. Paratyphi A* продуцировать сероводород и декарбоксилировать лизин.

Эпидемиология. Брюшной тиф и паратифы являются антропонозами, т.е. вызывают заболевание только у человека. Источником инфекции являются больной или бактерионоситель, которые выделяют возбудитель во внешнюю среду с испражнениями, мочой, слюной. Возбудители этих инфекций, как и другие сальмонеллы, устойчивы во внешней среде, сохраняются в почве, воде. *S. Typhi* может переходить в некультивируемую форму. Благоприятной для их размножения средой являются пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень). Передача возбудителя осуществляется водным путем, играющим в настоящее время существенную роль, а также алиментарным и контактно-бытовым путями. Заражающая доза равна приблизительно 1000 клеткам. Естественная восприимчивость людей к этим инфекциям высокая.

Патогенез и клиническая картина. Попав в тонкую кишку, возбудители тифа и паратифов инвазируют слизистую оболочку при

помощи эффекторных белков TTSS-1, формируя первичный очаг инфекции в пейеровых бляшках. Следует отметить, что в подслизистой оболочке осмотическое давление по сравнению с просветом кишечника ниже. Это способствует интенсивному синтезу Vi-антигена, который увеличивает антифагоцититарную активность возбудителя и подавляет выброс провоспалительных тканевых медиаторов клетками подслизистой оболочки. Следствием этого являются отсутствие развития воспалительной диареи на начальных этапах инфекции и интенсивное размножение микробов в макрофагах, приводящее к воспалению пейеровых бляшек и развитию лимфаденита, следствием чего являются нарушение барьерной функции мезентериальных лимфатических узлов и проникновение сальмонелл в кровь, в результате чего развивается бактериемия. Это совпадает с концом инкубационного периода, который длится 10–14 сут. Во время бактериемии, которая сопровождает весь лихорадочный период, возбудители тифа и паратифов с током крови разносятся по организму, оседая в ретикулоэндотелиальных элементах паренхиматозных органов: печени, селезенки, легких, а также в костном мозгу, где они размножаются в макрофагах. Из купферовских клеток печени сальмонеллы по желчным протокам, в которые они диффундируют, попадают в желчный пузырь, где они также размножаются. Накапливаясь в желчном пузыре, сальмонеллы вызывают его воспаление и с током желчи реинфицируют тонкую кишку. Повторное внедрение сальмонелл в пейеровы бляшки приводит к развитию в них гиперергического воспаления по типу феномена Артюса, их некрозу и изъязвлению, что может привести к кишечному кровотечению и прободению кишечной стенки. Способность возбудителей брюшного тифа и паратифов сохраняться и размножаться в фагоцитирующих клетках при функциональной недостаточности последних приводит к формированию бактерионосительства. Сальмонеллы также могут длительное время сохраняться в желчном пузыре, выделяясь с фекалиями в течение длительного времени, и контаминировать окружающую среду. К концу 2-й нед заболевания возбудитель начинает выделяться из организма с мочой, потом, материнским молоком. Диарея начинается в конце 2-й или начале 3-й нед заболевания, с этого время возбудители высеваются из фекалий.

Клиническая картина брюшного тифа и паратифов характеризуется циклическим течением и проявляется лихорадкой (по-

вышение температуры до 39–40 °С), интоксикацией, появлением розеолезной сыпи, нарушениями со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем.

Иммунитет после перенесенного заболевания напряженный и длительный. Протективный иммунный ответ обеспечивается синергическим действием клеточного иммунного ответа, в котором ведущая роль принадлежит активированным макрофагам. Гуморальный иммунитет самостоятельно не обладает протективной активностью, а является свидетелем инфекционного процесса. Первыми к концу 1-й нед заболевания появляются антитела к О-антигену, которые достигают максимальных титров к разгару заболевания, а потом исчезают. Антитела к Н-антигену появляются в период реконвалесценции, а также у привитых лиц и длительно сохраняются. У бактерионосителей брюшного тифа обнаруживают антитела к Vi-антигену.

Микробиологическая диагностика. Учитывая цикличность течения заболеваний, материал для исследования и метод исследования определяют стадией течения болезни. Основным методом диагностики является бактериологический. Используют также серологическое исследование. На 1-й нед заболевания и в течение всего лихорадочного периода *S. Typhi* и возбудители паратифов выделяют из крови. С конца 2-й нед заболевания производят выделение копро-, били- и уринокультур, т.е. материалом для исследования являются испражнения, желчь, моча. В 90% случаев возбудитель удается выделить из костного мозга даже тогда, когда из других материалов для исследования выделить возбудителя не удается, особенно если больной принимает антибиотики.

Посев крови осуществляют в соотношении 1:10 в желчный бульон или другие жидкие среды обогащения с последующим посевом на плотные дифференциально-элективные среды (Эндо, Плоскирева, Мак-Конки). Остальные материалы для исследования высевают непосредственно на плотные дифференциально-элективные среды. Выделенную культуру возбудителя идентифицируют по биохимическим свойствам и антигенной структуре, а выделенную культуру *S. Typhi* типизируют Vi-фагами для определения источника инфекции.

Начиная со 2-й нед заболевания проводят серологическое исследование для определения наличия и типа антител с помощью РНГА с О-, Н- и Vi-диагностикумами. Положительным считают

диагностический титр 1:200. В эндемичных по брюшному тифу регионах исследование рекомендуется проводить с использованием парных сывороток.

Профилактика и лечение. Для специфической профилактики брюшного тифа используют брюшнотифозную сорбированную и брюшнотифозную спиртовую, обогащенную Vi-антигеном вакцины. Для профилактики по эпидемиологическим показаниям лицам, которые проживают совместно с больным и которые употребляли продукты и воду, зараженные или подозрительно на заражение *S. Typhi*, назначают брюшнотифозный бактериофаг. Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

Неспецифическая профилактика включает санитарно-бактериологический контроль за системами водоснабжения, соблюдение санитарно-гигиенических правил при приготовлении пищи, выявление бактерионосителей среди работников пищеблоков, торговли, своевременное выявление и изоляцию больных.

Сальмонеллез — острая кишечная зоонозная инфекция, вызываемая различными сероварами *S. enterica*, за исключением сероваров *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *B*, *C*, характеризующаяся преимущественным поражением ЖКТ и протекающая чаще в виде локальной инфекции в форме гастроэнтерита, реже в виде генерализованных форм — тифоподобной или септикопиемической.

Этиология и эпидемиология. Возбудителями сальмонеллеза являются различные серовары *S. enterica*, чаще входящие в подвид *enterica*, которые вызывают заболевание как у животных, так и у человека. Наиболее часто возбудителями сальмонеллеза у человека являются серовары *S. Typhimurium*, *S. Dublin*, *S. Choleraesuis*, доминирующим в настоящее время является серовар *S. Enteritidis*.

Основным резервуаром возбудителей в природе являются сельскохозяйственные животные. Развитие промышленного животноводства способствует распространению сальмонелл среди животных (крупного и мелкого рогатого скота, свиней), у которых сальмонеллез протекает как в форме клинически выраженной системной инфекции, так и в форме бактерионосительства, при этом животные выделяют возбудителя с мочой, испражнениями, молоком, околоплодными водами. Резервуаром сальмонелл являются также птицы (водоплавающие) и куры, у которых происходит трансвариальная передача возбудителя. Основные факторы передачи — молоко, мясо, яйца, субпродукты, особенно печень свиней

и крупного рогатого скота, а также вода. Заражение происходит алиментарным и водным путями. Заражающая доза значительно больше, чем при брюшном тифе и паратифах: от 10^6 до 10^8 микробных клеток.

Патогенез и клиническая картина. Заболевание чаще протекает в локальной форме гастроэнтерита, ведущим синдромом которого является развитие воспалительной диареи. Инкубационный период 12–72 ч. Инвазивовав слизистую оболочку тонкой кишки через М-клетки и проникнув в подслизистую оболочку, сальмонеллы захватываются макрофагами. Некоторые макрофаги под действием эффекторных молекул ТГСС-1 (*sopB*) подвергаются апоптозу, выделяя при этом провоспалительные медиаторы IL-8 и IL-1b, которые, стимулируя развитие воспалительной реакции, вызывают приток полиморфно-ядерных клеток. Последние выделяют простагландины, которые повышают уровень цАМФ, что влечет за собой поступление в просвет кишечника ионов Na, Cl и как следствие потерю воды клетками слизистой оболочки и развитие диареи (рис. 16.3). В результате того факта, что в подслизистой оболочке осмотическое давление ниже, чем в просвете кишечника, экспрессия эффекторных молекул ТГСС-1 снижается. Поэтому для развития симптомов заболевания требуется попадание в организм большой инфицирующей дозы сальмонелл. Добавочным накоплением простагландинов и активации ими аденилатциклазы клеток *lamina propria* является активация каскада арахидоновой кислоты эндотоксином, который накапливается в результате гибели сальмонелл.

Кроме того, некоторые сальмонеллезные серовары вырабатывают белковый энтеротоксин, который непосредственно активирует Са-зависимую аденилатциклазу эпителиальных клеток крипт тонкой кишки, вызывая повышение уровня цАМФ, нарушение водно-солевого баланса и развитие диареи.

Клиническая картина сальмонеллеза характеризуется лихорадкой, поносом, рвотой, приводящих к обезвоживанию организма, абдоминальными болями, которые являются результатом возникающего воспаления.

При нарушении барьерной функции лимфатического аппарата кишечника происходит генерализация процесса и возникает бактериемия, в результате которой сальмонеллы заносятся в различные внутренние органы и костный мозг, формируя вторичные гной-

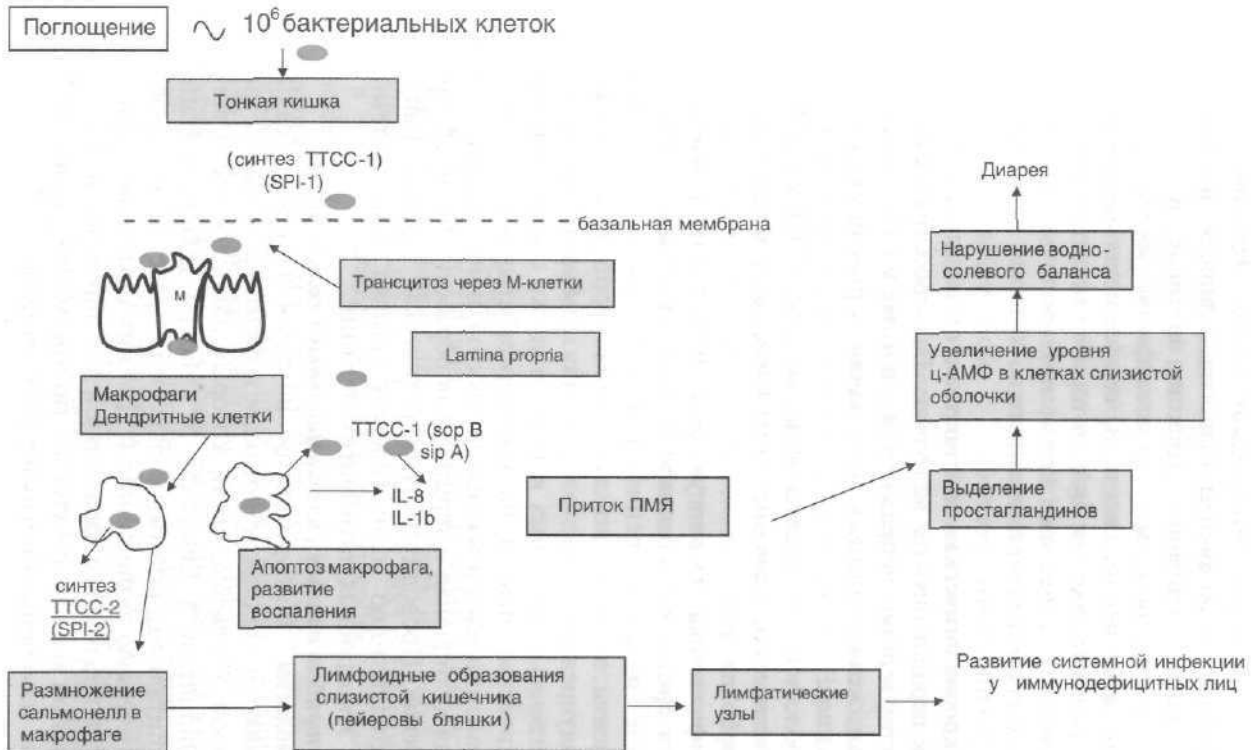


Рис. 16.3. Механизм развития воспалительной диареи при сальмонеллезе

ные очаги (септико-пиемическая форма). Патогенез возникновение тифоподобной формы аналогичен патогенезу брюшного тифа и паратифов. Системная инфекция возникает в 5–10% случаев и встречается в основном у иммунодефицитных лиц.

Иммунитет ненапряженный, серовароспецифический, опосредованный секреторным IgA, который предотвращает процесс пентрации сальмонеллами слизистой оболочки тонкой кишки. В крови могут определяться антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса.

Микробиологическая диагностика проводится бактериологическим и серологическим методами. Бактериологическому исследованию подвергают испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка, желчь, костный мозг, кровь (при системных формах заболевания).

Серологическое исследование включает РПГА и ИФА. Важное диагностическое значение имеет нарастание титра антител в динамике заболевания.

Профилактика. Основную роль играет специфическая профилактика среди сельскохозяйственных животных и птиц. Большое значение имеет неспецифическая профилактика, включающая проведение ветеринарно-санитарных мероприятий, направленных на предупреждение распространения возбудителей среди сельскохозяйственных животных и птиц, а также соблюдение санитарно-гигиенических правил на мясоперерабатывающих предприятиях, при хранении мяса и мясных продуктов, приготовлении пищи, правильная кулинарная и термическая обработка пищевых продуктов.

Лечение. Проводится патогенетическая терапия, направленная на нормализацию водно-солевого обмена, при системных формах — этиотропная антибиотикотерапия.

Внутрибольничный (нозокомиальный) сальмонеллез

Этиология. Возбудителями внутрибольничного сальмонеллеза являются полиантибиотикорезистентные штаммы различных сероваров *S. enterica*, среди которых наиболее часто встречаются *S. Typhimutium*, *S. Enteritidis*, *S. Virhov*, *S. Infants*, *S. Haife*.

Госпитальные штаммы сальмонелл представляют собой особую биологическую разновидность. Для них характерны наличие криптической плазмиды с характерной для определенного серовара молекулярной массой, отсутствие типизируемости типовыми бактериофагами, изменение биохимических свойств.

Эпидемиология. Источником инфекции и основным резервуаром возбудителей являются дети и взрослые (больные и бактерионосители), находящиеся или поступающие в стационар. В эпидемический процесс вовлекаются прежде всего дети в возрасте до 1 года, особенно новорожденные, а также взрослые пациенты хирургических и реанимационных отделений, перенесшие обширные оперативные вмешательства, лица пожилого и старческого возраста, больные с тяжелой соматической патологией, сопровождающейся иммунодефицитом.

Передача сальмонелл при внутрибольничном сальмонеллезе осуществляется воздушно-пылевым (при вдыхании воздуха, содержащего пылевые частицы с адсорбированными на них сальмонеллами), контактно-бытовым (через предметы обихода, посуду, грязные руки персонала), алиментарным путями. Заражающая доза — от 1000 до 10 000 микробных клеток.

Клиническое течение. Характеризуется длительным инкубационным периодом — от 8 до 43 сут. Проявление болезни варьирует от бессимптомного носительства до выраженных кишечных расстройств с развитием системной инфекции, осложненной септикопиемией.

Иммунитет не формируется. Профилактика осуществляется поливалентным бактериофагом. Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

16.2.1.5. *Протеи* (род *Proteus*)

Род *Proteus* включает 5 видов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеют два вида: *P. vulgaris* и *P. mirabilis*, которые впервые были выделены Г. Хаузером в 1885 г. Название род получил в честь греческого бога Протея, способного принимать различные обличия.

Морфология. Палочки размером 0,4–0,6×1–3 мкм, располагающиеся попарно или цепочками, не образуют капсулу, подвижны.

Культуральные свойства. Хорошо растут на обычных питательных средах. На плотных средах образуют два типа колоний. В Н-форме (от нем. *Hauch* — дыхание) колонии роятся, образуя дочерние отростки. Это типичная форма роста. При неблагоприятных условиях, в частности при росте на средах с добавлением желчи, образуют О-формы (от нем. *ohne Hauch* — без дыхания) колоний: крупные, с ровными краями.

Физиология. Обладают выраженной биохимической активностью. Являются гнилостными микроорганизмами, способными окислять белки до α -кетокислот и аммиака. Основными биохимическими признаками, отличающими от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, являются:

- продукция фенилаланиндезаминазы;
- расщепление мочевины;
- продукция сероводорода;
- отсутствие расщепления лактозы;
- разжижение желатины.

Внутри рода подразделяются на виды на основе биохимических свойств. *P. mirabilis*, в отличие от *P. vulgaris*, утилизирует цитрат, не продуцирует индол и обладает орнитиндекарбоксилазой.

Антигенная структура. Обладают O- и H-антигенами.

Резистентность. Устойчивы к воздействию факторов окружающей среды. Переносят нагревание до 60 °С в течение 1 ч. Длительно сохраняется жизнеспособность в слабых растворах фенола и других дезинфицирующих веществ.

Экология. Входят в состав факультативной микрофлоры толстой кишки и влагалища. Можно обнаружить в сточных водах.

Патогенез. Вызывают гнойно-септическую инфекцию, дисбактериоз кишечника, внутрибольничную инфекцию. Наиболее часто протей вызывает инфекцию мочевыводящей системы. В патогенезе инфекции мочевыводящих путей, вызванных протеем, важную роль играет продуцируемая им уреазы, которая, расщепляя мочевины, вызывает высвобождение аммиака, что повышает рН. Зашелачивание мочи снижает растворимость кальция и магния, создавая благоприятные условия для отложения кальциевых и магниевых солей и образования почечных камней. Помимо уреазы в развитии инфекционной патологии принимают участие гемолизин, гиалуронидаза, фимбрии. Перитрихальные фимбрии протей, которых насчитывается 6 типов, вызывают колонизацию мочевого тракта, приводящую к развитию пиелонефрита, а также колонизацию с образованием биопленки мочевыводящих катетеров.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика не разработана. Для лечения используют колипротейный бактериофаг и проводят этиотропную антибиотикотерапию.

Иммунитет. Протективный иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериологический метод исследования. Посев материала производят на лакто-

тосодержащие дифференциальные среды и на скошенный агар по методу Шукевича (в конденсационную воду, в месте скола агара). Выделенную культуру идентифицируют по биохимическим свойствам.

16.2.1.6. Иерсинии (род *Yersinia*)

Род *Yersinia* включает 11 видов, из которых в патологии человека основное значение имеют 3 вида: возбудитель чумы *Y. pestis* и энтеропатогенные иерсинии, возбудитель псевдотуберкулеза *Y. pseudotuberculosis* и возбудитель кишечного иерсиниоза *Y. enterocolitica*.

Род получил название по имени А. Иерсена, который в 1894 г. совместно с С. Китасато открыл возбудителя чумы. Подразделение внутри рода на виды производится на основе биохимических свойств и подвижности.

Замечательное свойство иерсиний — их способность размножаться при различных температурах, что позволяет им приспосабливаться к меняющимся внешним условиям. Так, *Y. pestis* размножается в организме блохи при температуре внешней среды, а в организме млекопитающих при 37 °С. Еще более выражена факультативная психрофильность у энтеропатогенных иерсиний, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, они способны размножаться в различных почвах, водоемах и на овощах при 4 °С.

Все виды иерсиний независимо от путей проникновения в организм хозяина обладают способностью сохраняться в лимфоидной ткани, размножаясь в макрофагах. Эта способность обеспечивается плазмидой, *pYV* (*pCad*), кодирующей ТТСС, которая секретирует белки, вовлеченные в процесс экскреции эффекторных белков (*Ysc*), эффекторные белки, *Yops* (от англ. *Yersinia outer-membrane proteins*), обладающие антифагоцитарной активностью, и белок-регулятор их экспрессии *LCR*, ранее обозначавшийся как Vi-антиген. Среди белков, обладающих антифагоцитарной активностью, различают *YopH*, который, являясь тирозинфосфатазой, ингибирует респираторный взрыв, *YopT*, разрушающий актиновые филаменты фагоцита, и *YopP*, вызывающий апоптоз.

Y. pestis, *Y. pseudotuberculosis* серовара O1 и *Y. enterocolitica* биотипа 1В обладают островком высокой патогенности, функционирование которого связано с утилизацией железа и необходимо для экспрессии вирулентности.

В связи со своей способностью размножаться при различных температурах и в различных местах обитания иерсинии разработа-

ли два механизма, контролирующих экспрессию генов, кодирующих факторы патогенности. Один механизм реагирует на изменение температуры, другой — на концентрацию ионов кальция. Плазида *pUV* функционирует при 37 °С и низкой концентрации ионов Са.

16.2.1.6.1. *Возбудитель чумы (Y. pestis)*

Чума — острая природно-очаговая инфекция, относящаяся к группе карантинных (конвенционных), характеризующаяся тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, легких, сепсисом и высокой летальностью.

Морфология. *Y. pestis* является неподвижной палочкой размером 1,5×0,7 мкм, овоидной формы, с биполярным окрашиванием анилиновыми красителями, напоминающей по форме английскую булавку. Имеет нежную капсулу.

Культуральные свойства. Факультативный анаэроб. Растет на простых питательных средах. Оптимальная температура роста 28 °С, но может расти в широком диапазоне температур от 2 до 40 °С. Для ускорения роста в питательные среды добавляют стимуляторы, сульфит натрия и гемолизированную кровь. При росте на плотных питательных средах через 8–12 ч появляются колонии в виде битого стекла. Через 18–20 ч инкубации вирулентные бактерии образуют колонии в R-форме, которые имеют форму кружевных платочков со светлым центром и фестончатыми краями. Бактерии с пониженной вирулентностью образуют колонии в S-форме. На жидких средах растут в виде пленки, от которых спускаются нити, напоминающие пещерные сталактиты; на дне образуется хлопьевидный осадок.

Биохимическая активность достаточно выражена. Основные биохимические свойства, используемые для дифференциации внутри рода: не ферментируют рамнозу, сахарозу, не расщепляют мочевины, ферментирует декстрин.

По отношению к утилизации глицерина подразделяется на хемовары.

Антигенная структура. Обладает комплексом антигенов, многие из которых относятся к факторам патогенности. Имеет термоустойчивый O-антиген и термолабильный капсульный антигены. Протективной активностью обладает F1-антиген и LCR-белок. Имеет антигены, общие с антигенами эритроцитов 0-группы крови человека.

Резистентность. Микроб обладает психрофильностью. При понижении температуры увеличиваются сроки выживания бактерий. При $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ бактерии сохраняют жизнеспособность 4 мес, в замороженных трупах и блохах — до 1 года. При нагревании до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ гибнет в течение 10 мин, до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ — в течение 1 мин. Чувствителен к сулеме в концентрации 0,1%, к 3–5% растворам лизола и фенола, УФ-облучению.

Эпидемиология. Чума относится к природно-очаговым инфекциям. Природные очаги чумы существуют на всех континентах, кроме Австралии и Антарктиды. В России такими очагами являются регионы Закавказья и Поволжья. Основными носителями возбудителя чумы в природных очагах являются грызуны (суслики, сурки, песчанки, тарбаганы, около 300 видов животных). У грызунов, впадающих зимой в спячку, чума протекает в хронической латентной форме. Эти животные являются источником инфекции в межэпидемический период. Вторичные очаги, связанные с деятельностью человека, обнаруживаются в географических зонах между 35° северной широты и 35° южной широты. В них источниками и хранителями возбудителя служат домовые виды крыс и мышей, от них заражаются некоторые виды домашних животных, в частности верблюды и, возможно, кошки.

Специфическими переносчиками в обоих типах очагов служат блохи вида *Xenopsylla cheopsis*. В инфицированной блохе возбудитель размножается в преджелудке, а при кровососании человека попадает в его кровь. Человек может заразиться:

- в очаге трансмиссивно через укусы инфицированных блох вида *Xenopsylla cheopsis*;
- при контакте с инфицированными животными (разделка шкур и мяса зараженных животных);
- алиментарным путем (редко) при употреблении в пищу продуктов, обсемененных чумным микробом;
- аэрогенно от больного с легочной формой чумы.

Восприимчивость людей к чуме очень высокая. Эпидемии чумы обычно следуют за эпизоотиями. В истории человечества известны три пандемии чумы. Первая, «юстинианова чума», свирепствовала в странах Ближнего Востока, Египта в VI веке и вызвала гибель около 100 млн человек. Вторая пандемия, известная под названием «черная смерть», была занесена из Азии в Европу в 1348 г. Она унесла жизни более 50 млн человек, т.е. четверти населения

Европы. Третья пандемия началась в 1894 г. в Кантоне и Гонконге; особенностью этой пандемии явилось то, что она охватывала только портовые города, не распространяясь за их пределы.

Вследствие своей контагиозности, возможности аэрогенного инфицирования человека и устойчивости в аэрозоле *Y. pestis* входит в 1-ю группу потенциальных агентов биологического терроризма.

Патогенность. *Y. pestis* обладает многочисленными факторами патогенности, генетическая детерминация которых осуществляется как хромосомой, так и тремя плазмидами. Плазмида *pYV* детерминирует синтез ТТСС (*Ysc-Yops*), эффекторные белки которой обладают антифагоцитарной активностью. Антифагоцитарная активность обеспечивается также факторами патогенности, гены которых имеют хромосомную локализацию: внеклеточной аденилатциклазой, супероксиддисмутазой и белком рНб.

Крупная плазмида *pFra* детерминирует синтез F1-антигена, капсульного белка, препятствующего поглощению микроба фагоцитами, и F2-фракции мышинового токсина, который не играет роли в патогенезе чумы у людей, но необходим в процессе колонизации кишечника блохи.

Синтез ферментов патогенности: плазмокоагулазы (активирующей плазминоген протеазу), обеспечивающую резистентность к действию комплемента, фибринолизина и пестицина, — регулируется малой плазмидой *pPst*.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период 3–7 дней. Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой, ознобом, сильной головной болью, тошнотой и рвотой. Клинические проявления зависят от способа заражения. Различают бубонную, септическую и легочную формы. Редко встречаются кожная и кишечная формы заболевания.

Бубонная форма возникает при укусе блох и прямом контакте с зараженным животным. От места внедрения возбудитель с током лимфы заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его интенсивное размножение. В результате незавершенности фагоцитоза в лимфатических узлах развивается серозно-геморрагическое воспаление с образованием увеличенного в размерах очень болезненного лимфатического узла — бубона. Вследствие утраты лимфатическим узлом барьерной функции микроб попадает в кровяное русло и разносится кровью по организ-

му, поражая другие лимфатические узлы с развитием вторичной бубонной формы, а также различные органы и ткани, где формируются септико-пиемические очаги. Септическая форма заболевания может развиваться непосредственно после укуса блохи или прямого контакта с инфицированным материалом. Наиболее тяжелой является легочная форма заболевания, которая может возникнуть как в результате гематогенного заноса в легкие возбудителя из бубона, так и при аэрогенном заражении от больного с легочной формой чумы или в результате использования возбудителя в качестве агента биологического терроризма. При легочной форме развивается пневмония, сопровождающаяся серозно-геморрагическим экссудатом, содержащим большое число микробов, «кровавым» кашлем и легочной недостаточностью. При прогрессировании заболевания у больного развивается помрачение сознания, он может впасть в кому. При нелеченой бубонной форме летальность составляет около 60%, нелеченая легочная форма характеризуется высокой — до 95–100% — летальностью.

Иммунитет. Протективная активность обеспечивается главным образом клеточным иммунным ответом, реализующимся через иммунные макрофаги. Иммунитет ограничен по длительности и напряженности. Описаны случаи повторных заболеваний.

Микробиологическая диагностика проводится в специальных лабораториях, работающих в соответствии с инструкциями о режиме работы противочумных учреждений. Для диагностики используют бактериологический, биологический, бактериоскопический и серологические методы исследования. Материалом для исследования являются пунктаты бубона, мокрота, отделяемое кожных язв, рвотные массы, кровь, трупный материал. Материал засеивается на жидкие и плотные питательные среды, которые инкубируют при 28 °С в течение 12–20 ч. Биопробу ставят на морских свинках путем втирания исследуемого материала в скарифицированную кожу брюшной стенки животного. В качестве экспресс-диагностики используют РИФ, ПЦР, фагодиагностику. Серологическое исследование проводится постановкой ИФА, РНГА с применением парных сывороток.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика осуществляется живой вакциной из штамма EV. Поствакцинальный иммунитет непродолжительный, около 6 мес. Вакцина вводится однократно накожно или подкожно. Для массовой иммунизации вакцина вводится при помощи безыгольного инжектора. Имеется

таблетированная форма вакцины из штамма EV для перорального применения (А.А. Воробьев, Е.М. Земсков).

Неспецифическая профилактика включает надзор за эпизоотиями среди грызунов в природных очагах, борьбу с синантропными грызунами и блохами в городах, предупреждение завоза чумы на территорию страны, которое осуществляется согласно международным санитарным правилам. Вся работа с заразным *Y. pestis* материалом и в госпиталях для больных чумой проводится в защитных противочумных костюмах с соблюдением строгого порядка их надевания и снятия. В случае появления больного чумой проводятся карантинные мероприятия. Проводят этиотропную антибиотикотерапию.

16.2.1.6.2. Энтеропатогенные иерсинии¹

Возбудители псевдотуберкулеза — *Y. pseudotuberculosis* и кишечного иерсиниоза — *Y. enterocolitica* являются энтеропатогенными иерсиниями.

Будучи сапронозами, энтеропатогенные иерсинии распространены в природе. Они не только выживают во внешней среде, но и размножаются в различных ее объектах, воде, почве, растениях, в которые они через корневую систему попадают из почвы.

Обладают выраженной факультативной психрофильностью. Оптимум роста при 22–25 °С. Сохраняют жизнеспособность при диапазоне температур от –15 до –25 °С. Размножаются при 4 °С. Размножение при низких температурах сопровождается продолжительностью стационарной фазы до 6 мес, что способствует накоплению большой биомассы бактерий. Популяция иерсиний во внешней среде поддерживается свободноживущими инфузориями вида *Tetrahymena pyriformis*. При этом происходит селекция устойчивых к фагоцитозу бактерий. Основными носителями возбудителей псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза среди животных являются грызуны и отчасти птицы, выделяющие иерсиний с экскрементами. Остро болеют кишечным иерсиниозом домашние свиньи, в связи с этим считают, что свиное мясо может быть фактором передачи *Yersinia enterocolitica*.

Температурная регуляция экспрессии генов факторов патогенности обеспечивает возможность перехода энтеропатогенных иерсиний из внешней среды к существованию внутри организма.

¹ Совместно с В.Б. Сбойчаковым.

Заражение человека иерсиниями в основном происходит алиментарным и водными путями. Факторами передачи являются пищевые продукты, вода. Сезонность связана со значительным накоплением иерсиний в овощах за время длительного их хранения при относительно низких температурах. Роль грызунов при этом ничтожна, так как овощи могут быть первично инфицированы иерсиниями через корневую систему.

Начальные этапы инфекции характеризуются проникновением микробов через М-клетки слизистой оболочки кишечника путем транцитоза. В этом процессе участвуют продукт гена *inv* хромосомной локализации, который экспрессируется при температуре ниже 37 °С, а также белок *Ail*, который обеспечивает резистентность к сыворотке. Попадание внутрь организма с температурой 37 °С приводит к экспрессии генов плазмиды *pYV*, среди эффекторных белков ТТСС (*Ysc-Yop*) которой, помимо белков *Yops* с антифагоцитарной активностью, имеется цитотоксин (*YopE*), повреждающий стенки кишечника. Проникновение в регионарные лимфатические образования кишечника и размножение в них приводят к развитию мезентериального лимфаденита, который наблюдается при обоих заболеваниях.

Иммунитет непрочный, нестерильный, сопровождающийся развитием ГЗТ. Антитела не обладают протективной активностью.

Микробиологическая диагностика. Применяют бактериологический и серологические методы исследования. Возбудители иерсиниозов выделяются из организма главным образом с испражнениями, где они обнаруживаются как во время болезни, так и в период рецидивов. В зависимости от формы заболевания могут быть исследованы также удаленные мезентериальные лимфатические узлы, аппендикс, гной из полостей и абсцессов, моча и смывы из зева, суставная и бронхиальная жидкость. Материал для исследования помещают в 1/15 М фосфатный буферный раствор и подвергают холодовому обогащению при 4 °С в течение 21 дня, производя каждые 3 сут пересев на плотные среды (Эндо, Серова, Мак-Конки). Выросшие колонии идентифицируют по биохимическим свойствам, антигенной структуре и чувствительности к бактериофагам.

Для выявления специфических антител в сыворотке крови и их динамики традиционно используют развернутую РА. Минимальный диагностический титр равен 1/160–1/200. Следует отметить,

что РА выявляет антитела лишь со 2-й нед болезни, поэтому гораздо большее диагностическое значение имеет динамика титров антител.

В то же время РНГА выявляет антитела в более ранние сроки, однако динамика увеличения титров антител здесь менее наглядна. Для дифференцировки специфического иммунного ответа, возникающего в острой фазе болезни, от имеющихся в сыворотке так называемых фоновых антител наиболее целесообразно использовать ИФА для определения специфических иммуноглобулинов различных классов — М и G. Наличие IgM-антител свидетельствует об острой инфекции.

Профилактика и лечение. Специфическая профилактика не разработана. Проводится этиотропная антибиотикотерапия.

Возбудитель **псевдотуберкулеза** (*Y. pseudotuberculosis*) впервые был описан в 1883 г. Л. Маляссе и В. Виньялем. Является капсулообразующей палочкой с биполярным окрашиванием размером $0,8=2 \times 0,4+0,6$ мкм, которая обладает подвижностью только при температуре ниже 37°C . При росте на плотных питательных средах при температуре ниже 37°C образует колонии в S-форме, при температуре 37°C — колонии в R-форме. На жидких средах образует пленку.

Биохимически внутри вида возбудитель однороден. Отличительными признаками являются ферментация рамнозы и отсутствие ферментации сахарозы.

По строению O-антигена подразделяется на 8 сероваров. Имеет H-антиген.

Псевдотуберкулез — инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфностью клинической картины, затяжным течением, аллергизацией организма. Резервуаром возбудителя в природе являются многие виды млекопитающих, в основном грызуны, выделяющие микроб с испражнениями, а также вода, почва, растения, в которых накапливается микроб. Человек заражается водным и алиментарным путями. Основными факторами передачи являются вода и сырые овощи. Заражения человека от больного или носителя не происходит. Болезнь распространена повсеместно, возникает в виде спорадических или эпидемических вспышек. Инкубационный период 3–10 дней. Заболевание протекает в локальной форме мезентериального лимфаденита или генерализованной форме, которая возникает при прорыве лимфатического

барьера и развитии бактериемии, в результате которой микроб разносится по организму, вызывая образование гранулем в суставах, печени, селезенке, легких. Генерализованная форма протекает в виде скарлатиноподобной, абдоминальной, желтушной, артралгической и смешанной форм. Наблюдается сильная аллергизация организма. Возможен летальный исход.

В отличие от *Yersinia enterocolitica* возбудитель псевдотуберкулеза имеет дополнительные факторы патогенности: антифагоцитарный фактор рН6 и суперантиген YPM, с которым связывают генерализацию процесса, аллергизацию организма, развитие узловой эритемы.

Возбудитель кишечного иерсиниоза (*Yersinia enterocolitica*) впервые описан Дж. Шлейфстейном и М. Калеманом в 1939 г. Является подвижной грамтрицательной палочкой, не образующей капсулу.

Обладает выраженной биохимической активностью. Внутри вида по спектру биохимической активности (индолообразование, утилизация эскулина, реакция Фогеса—Проскауэра) подразделяется на 5 хемоваров. В отличие от *Y. pseudotuberculosis*, ферментирует сахарозу, продуцирует орнитиндекарбоксилазу, не ферментирует рамнозу.

По строению О-антигена подразделяется более чем на 70 сероваров. Наиболее часто заболевание у человека вызывают серовары О3, О5, О9, О8.

Резервуаром возбудителя в природе являются вода, почва, растения. Инфицированная вода и растения способствуют распространению инфекции среди сельскохозяйственных животных, крупного рогатого скота, свиней. Основные пути передачи водный и алиментарный через воду, молоко, овощи.

Кишечный иерсиниоз — инфекционное заболевание с поражением тонкой и толстой кишки и развитием мезентериального лимфаденита.

Инкубационный период составляет в среднем 2–3 сут. Различают гастроинтестинальную, абдоминальную, генерализованную и вторично-очаговую формы болезни. У иммунодефицитных лиц может возникнуть сепсис. Болезнь может протекать хронически в виде «здорового бактерионосительства» до 1,5–2 лет. В развитии кишечной симптоматики и диареи принимают участие цитотоксин (*YopE*) и детерминируемый хромосомным геном термостабильный энтеротоксин (*Yst*).

16.2.2. Вибрионы (семейство *Vibrionaceae*)

Семейство *Vibrionaceae* включает 3 рода: *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*. Они являются обитателями водных поверхностей земного шара как морских, так и пресноводных, являясь во многих случаях симбионтами водной фауны. Морфологически представляют грамотрицательные изогнутые палочки, не образующие спор, подвижные за счет полярно расположенных жгутиков. Большинство из них оксидазоположительны. Обладают как ферментативным, так и окислительным типом метаболизма. Неприхотливы к питательным средам. В связи с тем что большинство из них являются естественными обитателями морей, для их культивирования следует в питательные среды добавлять от 0,5–2% NaCl.

16.2.2.1. Возбудитель холеры (*Vibrio cholerae*)

Холера — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением тонкой кишки, нарушением водно-солевого обмена и интоксикацией. Это особо опасная карантинная инфекция. Возбудителем холеры являются представители вида *Vibrio cholerae* серогрупп O_1 и O_{139} .

Возбудители холеры относятся к роду *Vibrio*, семейства *Vibrionaceae*. Внутри вида *Vibrio cholerae* различают два основных биовара: биовар *cholerae classic*, открытый Р. Кохом в 1883 г., и биовар *El-Tor*, выделенный в 1906 г. в Египте Ф. и Е. Готшлихами на карантинной станции Эль-Тор.

Морфология. Холерный вибрион — грамотрицательная палочка в форме запятой, длиной 2–4 мкм, толщиной 0,5 мкм. Не образует спор и капсулы, монотрих, чрезвычайно подвижен.

Культуральные свойства. Является факультативным анаэробом, но предпочитает аэробные условия роста, поэтому на поверхности жидкой питательной среды образует пленку. Холерный вибрион неприхотлив в росте и может расти на простых средах. Оптимальная температура роста 37 °С и рН 8,5–9,0. Для оптимального роста требует присутствия в среде 0,5% натрия хлорида. Средой накопления является 1% щелочная пептонная вода, на которой он образует пленку в течение 6–8 ч. Элективной средой является *TCBS*-среда (тиосульфат-цитратный сахарозо-желчесодержащий агар), на котором образует колонии желтого цвета. Щелочной агар и триптонсоевый агар (ТСА) используют для субкультивирования.

Биохимические свойства. Биохимически активен. Оксидазоположителен. Обладает протеолитическими и сахаролитическими свойствами: продуцирует индол, лизиндекарбоксилазу, разжижает в воронковидной форме желатин, сероводород не продуцирует. Ферментирует глюкозу, сахарозу, маннозу, крахмал, лактозу (медленно). Не сбраживает рамнозу, арабинозу, дульцит, инозит, инулин. Обладает нитратредуктазной активностью.

Холерные вибрионы различаются по чувствительности к бактериофагам. Классический холерный вибрион лизируется бактериофагами IV группы по *Mukerjee*, вибрион биовара Эль-Тор — бактериофагами V группы. Дифференциация среди биоваров возбудителей холеры проводится по биохимическим свойствам, а также по способности гемолизировать эритроциты барана, агглютинировать куриные эритроциты; чувствительности к полимиксину и чувствительности к бактериофагам. Биовар *El-Tor* резистентен к полимиксину, агглютинирует куриные эритроциты и гемолизует эритроциты барана, дает положительный результат в реакции Фогеса—Проскауэра и гексаминовом тесте. *V. cholerae* O₁₃₉ по фенотипическим признакам относится к биовару *El-Tor*.

Антигенная структура. Холерный вибрион обладает O- и H-антигенами. В зависимости от строения O-антигена различают более 200 серогрупп, среди которых возбудителями холеры являются серогруппы O₁ и O₁₃₉. Внутри серогруппы O₁ в зависимости от сочетания A-, B- и C-субъединиц происходит подразделение на серовары: Огава (AB), Инаба (AC) и Гикошима (ABC). Вибрионы серогруппы O₁₃₉ агглютинируются только сывороткой O₁₃₉. H-антиген является общеродовым антигеном.

Факторы патогенности. Главными факторами патогенности являются холерный энтеротоксин (СТ), токсинкорегулируемые пили (Тср), нейраминидаза и растворимая гемагглютининпротеаза.

Токсинкорегулируемые пили являются пиллями IV типа, которые обеспечивают колонизацию микроворсинок тонкой кишки, участвуют в образовании биопленок на поверхности панциря гидробионтов, а также являются рецепторами для конвертирующего бактериофага СТХ.

Холерный энтеротоксин — белок с молекулярной массой 84 000 Д, синтез которого осуществляется геном, локализованным на бактериофаге СТХ. Только серогруппы O₁ и O₁₃₉ лизогенизированы этим бактериофагом. Токсин состоит из 1 субъединицы А и 5 субъединиц

В. Субъединица А состоит из 2 полипептидных цепочек A_1 и A_2 , связанных между собой дисульфидными мостиками. В субъединичном комплексе В 5 одинаковых полипептидов соединены друг с другом нековалентной связью в виде кольца. В-субъединицы ответственны за связывание всей молекулы токсина с клеточным рецептором, которым является моносиаловый ганглиозид GM1, им очень богаты эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкой кишки. Для того чтобы В-субъединицы могли взаимодействовать с рецептором GM1, от него должна быть отщеплена сиаловая кислота, что осуществляется ферментом *нейраминидазой*, которая способствует реализации действия токсина. Прикрепление В-субъединичного комплекса к мембране кишечного эпителия позволяет субъединице A_1 проникнуть в клетку, где она активирует аденилатциклазу, переводя ее в постоянное активное состояние, следствием чего является усиление синтеза цАМФ. Под влиянием цАМФ в кишечнике изменяется активный транспорт ионов. В области крипт эпителиоцитами усиленно выделяются ионы Cl^- , а в области ворсинок затрудняется всасывание Na и Cl , что составляет осмотическую основу для выделения в просвет кишечника воды.

Растворимая гемагглютининпротеаза играет важную роль в откреплении возбудителя от поверхности кишечника в результате ее деструктивного действия на рецепторы кишечного эпителия, ассоциированные с вибрионами, давая возможность возбудителю инфицировать новые участки тонкой кишки. Кроме того, у холерного вибриона имеется эндотоксин, который, активируя каскад арахидоновой кислоты, запускает синтез простагландинов, результатом действия которых являются сокращение гладкой мускулатуры кишечника и развитие тенезма, а также добавочные белковые токсины (*zonulo* и энтеротоксины), которые участвуют в увеличении проницаемости стенки кишечника.

Отношение к факторам окружающей среды. Возбудители холеры чувствительны к УФ-лучам, высушиванию, дезинфектантам (за исключением четвертичных аминов), кислым значениям pH, нагреванию. Источниками инфекции являются больной человек, бактерионосители, а также водная среда и гидробионты. Носительство вибриона Эль-Тор встречается чаще, чем классического вибриона (на 1 больного холерой приходится 10–1000 носителей). Возбудитель холеры, особенно биовар Эль-Тор, способен к существованию в воде в симбиозе с гидробионтами, водорослями,

в неблагоприятных условиях может переходить в некультивируемую форму. Эти свойства позволяют отнести холеру к антропонозно-сапронозным инфекциям.

Эпидемиология. Холера известна с древних времен. Но до начала XIX века она встречалась только в Индии, где в устье рек Ганг и Брахмапутра расположен гиперэндемический очаг этого заболевания. В 1817 г. распространение холеры вышло за пределы этого гиперэндемического очага и достигло Европы и Америки. С 1817 по 1926 г. человечество пережило 6 пандемий холеры, вызванных классическим биоваром. В 1961 г. началась 7-я пандемия, причиной которой является биовар Эль-Тор. В декабре 1992 г. в Бангладеш началась эпидемия холеры, которая была вызвана *V. cholerae* O139 Bengal, который является генетическим дериватом пандемического штамма Эль-Тор с измененной антигенной структурой. Эпидемия, вызванная этим штаммом, в последующем распространилась на другие страны, спорадические случаи заболеваний были зафиксированы и в России.

Клиническая картина. Инкубационный период от 2 ч до 6 дней. Болезнь развивается остро с повышения температуры тела до 38–39 °С, рвоты, поноса, болей в животе, тенезм. Стул имеет вид рисового отвара. Резкое обезвоживание приводит к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитию почечной недостаточности. При отсутствии лечения болезнь может перейти в стадию холерного алгида (от лат. *algidus* — холодный), характерным признаком которого является снижение температуры тела до 34 °С. При отсутствии лечения холерный алгид заканчивается летально.

Иммунитет непрочный, непродолжительный.

Микробиологическая диагностика. Основу микробиологической диагностики составляют выделение и идентификация возбудителя. Материалом для исследования служат испражнения, рвотные массы, пищевые продукты, вода, гидробионты, смывы с объектов окружающей среды. Материал засеивается на селективную питательную среду, *TCBS*-агар с последующим субкультивированием на неселективных средах и идентификацией по антигенной структуре и биохимическим свойствам. Дополнительно факультативно можно сделать посев и на щелочную пептонную воду с последующим субкультивированием на *TCBS*-агаре. Для экспресс-диагностики используют РИФ и ПЦР.

Профилактика холеры направлена главным образом на выполнение санитарно-гигиенических требований и проведение карантинных мероприятий. Для специфической профилактики, имеющей вспомогательное значение, применяют холерную убитую вакцину и комплексный препарат, состоящий из холерогена-анатоксина и О-антигена сероваров Огава и Инаба. Для лечения проводится патогенетическая терапия, направленная на нормализацию водно-солевого обмена, и этиотропная антибиотикотерапия.

16.2.2.2. Другие вибрионы

Негалофильные патогенные вибрионы. *V. cholerae non O1/O139* являются естественными обитателями пресных и умеренно соленых водоемов. Наиболее часто их обнаруживают в Юго-Восточном и Юго-Западном регионах с жарким тропическим климатом. По строению О-антигена определено более 200 серологических групп. Они вызывают заболевания от диарей, которые носят спорадический характер или проявляются в виде групповых вспышек, до системных заболеваний с внекишечной локализацией, включая септицемию. Холерные вибрионы не O1 и не O139 способны продуцировать термолабильный токсин, сходный, но не идентичный холерному энтеротоксину, цитолизин, гемолизин, термостабильные токсины, ответственные за развитие диарей.

Помимо вида *V. cholerae*, еще 12 видов рода *Vibrio* способны вызывать заболевание у человека. Вибрионы многих видов являются **галофильными**, они обитают в морях, концентрация соли в воде которых колеблется от 5 до 30%, поэтому при культивировании в искусственных условиях они требуют присутствия в питательных средах 2–3% концентрации NaCl. Они обладают выраженной биохимической активностью, их дифференциация проводится по биохимическим свойствам и тесту тяжа (*string-test*). Среди галофильных вибрионов по частоте и тяжести вызываемых ими заболеваний особое место занимают параземолитические вибрионы. *V. parahaemolyticus* является обитателем акваторий, омывающих Японию, Юго-Восточную Азию, Латинскую Америку. Заражение происходит при использовании в пищу термически не обработанных обитателей моря. Больной человек не представляет опасности для окружающих, если исключена возможность инфицирования им пищевых продуктов. Отличительными биохимическими признаками *V. parahaemolyticus* является неспособность ферментировать сахарозу, целлобиозу, салицин. Возбудитель обладает лизиндекарбоксилазой. Патогенность обусловле-

на продукцией энтеротоксина, термолабильного и прямого термостабильного гемолизина, который обладает кардиотоксическим и энтеротоксическим свойством. Антигенная структура представлена О-антигеном (12 сероваров) и К-антигеном (66 сероваров). Каждый К-антиген сочетается с определенным О-антигеном, образуя ту или иную серогруппу. К группе галофильных вибрионов, которые вызывают преимущественно септицемии или раневые инфекции, относят *V. vulnificus*, *V. damsela*, *V. alginolyticus*. *V. vulnificus* обитает в прибрежных водах и устьях рек Тихоокеанского и Атлантического побережья. Микроб вызывает у людей первичный сепсис, раневые инфекции, в основном у лиц, занимающихся ручной разделкой продуктов моря. Синдром первичного сепсиса может развиваться после употребления в пищу сырых моллюсков, как правило, у лиц с иммунодефицитом. *V. vulnificus* продуцирует лизиндекарбоксилазу, ферментирует целлобиозу, салицин, лактозу. Патогенность связана с наличием капсулы, выработкой коллагеназы, фосфолипазы, цитотоксина.

Среди вибрионов известна также группа способных к **биолюминесценции вибрионов** (*V. phosphorescens*, *V. albensis*).

Для микробиологической диагностики используют бактериологический метод. Для идентификации галофильных вибрионов применяют те же среды, что и для возбудителей холеры, но с увеличением до 1,5% натрия хлорида. Материалом для исследования в зависимости от характера заболевания являются испражнения, рвотные массы, желчь, раневое отделяемое, кровь, спинномозговая жидкость.

16.2.2.3. Аэромонады (род *Aeromonas*)

Род *Aeromonas* включает 12 видов, из которых в патологии человека имеют значение *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. veronii* подвида *sobria*.

Морфология. Аэромонады являются грамотрицательными палочками, подвижные, имеют капсулу. Подвижность связана с наличием полярного жгутика. Некоторые виды при росте на плотных питательных средах образуют пучок жгутиков.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы. Оксидазо- и каталазоположительны. Растут на простых питательных средах, на щелочной пептонной воде. На кровяном агаре образуют прозрачный гемолиз. На лактозосодержащих дифференциальных средах образуют лактозоотрицательные колонии. Обладают при-

родной устойчивостью к β -лактамам антибиотикам и вибрионоцидам. Поэтому средой для их выделения является кровяной агар с добавлением 15 мг/л ампициллина.

Биохимические свойства. Биохимически активны. Продуцируют индол, разжижают желатин. Дифференциация их проводится по биохимическим тест-системам для представителей *Enterobacteriaceae*.

Антигенная структура. По строению O-антигена подразделяются на 44 серогруппы. В патологии человека важную роль играют серогруппы O₁₁, O₁₆, O₃₄.

Факторы патогенности. Адгезины: филаментозные адгезины, белковый S-слой, белки наружной мембраны. Токсические субстанции: цитотоксин (аэролизин, цитолизин), термолabileный энтеротоксин, не имеющий антигенного перекреста с холерным токсином, термостабильный энтеротоксин, имеющий антигенный перекрест с холерным токсином гемолизин, термостабильная серинпротеаза, 2 термостабильных металлопротеазы, фосфолипаза, хитиназа.

Эпидемиология. Естественная среда обитания — водная система. У человека вызывают гастроэнтериты, раневую инфекцию, септицемию (у иммунодефицитных лиц).

Диагностика. Проводят бактериологическое исследование. При выделении возбудителя из фекалий посев производят на щелочную пептонную воду. После ночной инкубации делают пересев на кровяной агар с ампициллином. При выделении из раны: мазок из гноя непосредственно засевают на кровяной агар с ампициллином и параллельно на щелочную пептонную воду. Колонии, выросшие на кровяном агаре, окруженные зоной гемолиза, исследуют на наличие оксидазы и каталазы и проводят биохимическую идентификацию для энтеробактерий.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия.

16.2.3. Гемофильные бактерии (род *Haemophilus*)

Таксономическое положение. Бактерии рода *Haemophilus* относятся к семейству *Pasteurellaceae*.

В названии рода *Haemophilus* (от греч. *haima* — кровь, *philos* — любить) отражена зависимость этих бактерий от крови или ее производных при росте на искусственных питательных средах. Среди представителей рода описано около 20 видов бактерий. Гемофильные бактерии — это мелкие грамотрицательные палочки,

которые культивируют на обогащенных питательных средах, содержащих кровь или ее компоненты в качестве факторов роста (см. ниже). Многие микроорганизмы этого рода в норме обитают на слизистых оболочках дыхательных путей человека. Наиболее важная роль в патологии человека принадлежит бактериям вида *Haemophilus influenzae*, преимущественно типа b. Они вызывают инфекции с респираторным механизмом заражения (менингиты, синуситы, бронхиты и др.), преимущественно у детей. Кроме того, патогенным для человека является возбудитель мягкого шанкра *H. ducreyi*.

Haemophilus influenzae

Гемофильные палочки были впервые выделены русским бактериологом М.И. Афанасьевым в 1891 г. и позднее, в 1892 г., немецким бактериологом Р. Пфейффером от больных, умерших от гриппа. Бактерии *H. influenzae* долгое время считали возбудителем гриппа и называли палочкой инфлюэнцы (от англ. *influenzae* — грипп). Традиционно также и другое название — «палочка Пфейффера».

Морфология и тинкториальные свойства. Гемофильные бактерии — мелкие грамотрицательные сферические, овоидные или палочковидные бактерии, которые располагаются парами в виде коротких цепочек или нитей. Они неподвижны, спор не образуют, имеют пили. Наличие капсулы является непостоянным признаком, и ее обнаружение может служить маркером вирулентности штамма (см. далее).

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, но лучше растут в аэробных условиях. Гемофилы не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов дыхательной цепи, и/или НАД (НАДФ), являющийся кофактором окислительно-восстановительных ферментов, поэтому они нуждаются в факторах роста, присутствующих в крови: X-факторе (протопорфирин IX в составе гематина или гемина), а также V-факторе (НАД или НАДФ).

Для культивирования гемофильной палочки применяют шоколадный агар — питательную среду коричневого цвета, которую получают путем прогревания кровяного агара при 80 °С в течение 15 мин. Оптимальная температура роста бактерий 35–37 °С. Колонии появляются через 36–48 ч. Для *H. influenzae* характерна R-, S-диссоциация, т.е. способность к образованию R- и S-форм

Гемофильные бактерии ферментируют глюкозу до кислоты, восстанавливают нитрат до нитрита. *H. influenzae* подразделяют на 8 биоваров (I—VIII) в зависимости от их способности продуцировать индол, уреазу, орнитиндекарбоксилазу. Кроме того, вид *H. influenzae* включает биовар *aegyptius* (см. табл. 16.4 и 16.5). Каталазная и оксидазная активность различны у разных видов гемофильных бактерий.

Антигенные свойства. *H. influenzae* обладают соматическим О-антигеном и капсульным полисахаридным К-антигеном, в зависимости от особенностей строения которого *H. influenzae* делят на 6 серотипов (a, b, c, d, e, f). Капсульный антиген наиболее важного в патологии человека серотипа b гемофильной палочки представляет собой полимер рибозы и рибитола — полирибозорбитолфосфат (PRP).

Капсульные варианты гемофильных бактерий могут быть идентифицированы с помощью теста набухания капсулы или РИФ со специфическими сыворотками. Большинство вариантов *H. influenzae*, представителей нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта, являются бескапсульными формами, которые принято называть нетипируемыми.

Факторы вирулентности. Ведущим фактором вирулентности *H. influenzae* является капсула, которая защищает бактерии от фагоцитоза. Штаммы, имеющие капсулу (преимущественно серотипа b), вызывают наиболее тяжело протекающие инфекции.

Гемофильные палочки могут также продуцировать IgA-протеазу, инактивирующую секреторные антитела. IgA-протеаза и пили (фимбрии) возбудителя играют ведущую роль в прикреплении микроорганизмов к эпителию респираторного тракта и его колонизации.

ЛПС наружной мембраны *H. influenzae* играет роль эндотоксина, участвуя также в процессах адгезии и инвазии гемофильной палочки. Эндотоксин может также вызывать паралич ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта человека, способствуя тем самым микробной колонизации верхних дыхательных путей.

Резистентность. Бактерии малоустойчивы в окружающей среде. Гемофильные бактерии довольно чувствительны к нагреванию и обычным дезинфицирующим средствам. *H. influenzae* может продуцировать β -лактамазу, придающую ей устойчивость к некоторым β -лактамам антибиотикам.

Эпидемиология. *H. influenzae* патогенны только для человека.

Источник инфекции — больной человек или бактерионоситель. Ведущий механизм заражения гемофильной инфекцией — респираторный, путь передачи воздушно-капельный (при распылении капель секрета верхних дыхательных путей при кашле, разговоре, чиханье).

Гемофильные палочки вызывают пневмонии, средние отиты (поражение среднего уха), синуситы (воспаление придаточных пазух носа), ларинготрахеиты, бронхиты и другие инфекции дыхательных путей. Наиболее опасны менингиты и септицемии гемофильной этиологии, которым чаще подвержены дети в возрасте от 2 мес до 6 лет. Встречается гемофильная инфекция и у пациентов старшего возраста, в особенности у больных с хронической легочной патологией, сниженным иммунитетом, а также у курильщиков.

Патогенез и клиническая картина. Проникая через верхние дыхательные пути, *H. influenzae* прикрепляется к мерцательному эпителию и колонизирует его. Затем бактерии проникают в подслизистый слой и с помощью эндотоксина вызывают местные гнойно-воспалительные процессы.

H. influenzae, преимущественно типа b, может распространяться в организме гематогенно, вызывая септицемию, септический артрит, эндокардит. После проникновения через гематоэнцефалический барьер капсульные варианты гемофильной палочки вызывают тяжелые гнойные менингиты. Воспалительный экссудат накапливается в спинно-мозговом канале и желудочках мозга и служит хорошей питательной средой для гемофильной палочки, способствуя ее размножению. Нарушение оттока жидкости из субарахноидального пространства приводит к повышению внутричерепного давления, субдуральному отеку, а васкулит и тромбофлебит мягкой мозговой оболочки — к некротическим изменениям мозговой ткани. Гнойный менингит, вызванный *H. influenzae* типа b, заканчивается летально в 5% случаев даже при проведении адекватной терапии. Гнойные поражения твердой и мягкой мозговых оболочек могут приводить к тяжелым осложнениям: потере зрения, глухоте, гидроцефалии, слабоумию. *H. influenzae* типа b является также возбудителем острого бактериального эпиглоттита (воспаление надгортанника) у детей 2–5 лет, который приводит к нарушению проходимости дыхательных путей и асфиксии.

Иммунитет. В течение первых 3–6 мес жизни дети защищены от инфекции материнскими антителами класса IgG, полученными через плаценту. Поэтому в этом возрасте заболевания редки. PRP капсульного антигена типа b является T-независимым антигеном, антитела к которому образуются без участия T-хелперов. У младенцев способность синтезировать антитела к таким антигенам снижена, поэтому они не способны синтезировать необходимое количество антител к этому антигену и пик заболеваемости гемофильной инфекцией (в особенности типа b) приходится на возраст от 6 мес до 2 лет, когда концентрация материнских антител заметно снижается.

Иммунитет после перенесенной гемофильной инфекции мало изучен. Однако известно, что к 5–6 годам в сыворотке крови многих детей (даже невакцинированных и непереболевших) имеются естественно приобретенные протективные антитела к капсульному антигену *H. influenzae* типа b (анти-PRP-антитела). Тем не менее пневмония и артрит, вызванные *H. influenzae*, могут развиваться у взрослых даже при наличии таких антител.

Диагностика. Симптомы гемофильных инфекций обычно определяются локализацией воспалительного процесса, а не этиологическим агентом, поэтому их диагностика базируется главным образом на выделении и идентификации возбудителя.

Материалом для исследования служат мазок из носоглотки, кровь, мокрота или ликвор, гнойное отделяемое (при отитах и синуситах), суставная жидкость (при септических артритах). Бактериоскопический метод применяют при гнойном менингите (изучение мазков из цереброспинальной жидкости, окрашенных по Граму). Для ускоренной диагностики и дифференциации гемофильной палочки от других возбудителей менингита используют тесты для обнаружения b-капсульного антигена *H. influenzae*: встречный иммуноэлектрофорез, прямую РИФ или реакцию латекс-агглютинации с анти-b-антителами. При высокой концентрации возбудителя в исследуемом материале возможна также постановка теста набухания капсулы.

Бактериологический метод исследования применяют для выделения и идентификации возбудителя из исследуемого материала. Для дифференциации *H. influenzae* от других родственных им грамтрицательных палочек определяют их потребность в X- и V-факторах роста, отсутствие гемолиза на кровяном агаре и пр. (см. табл. 16.4 и 16.5).

Лечение проводят с помощью антибиотиков. При отсутствии адекватного лечения летальность от гемофильного менингита и септицемии составляет около 90%, причем смерть может наступить в первые 24 ч от начала заболевания. Поэтому лечение назначают эмпирически до получения результатов антибиотикограммы. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения (например, цефтриаксон, цефотаксим).

При синуситах, отитах и других инфекциях дыхательных путей гемофильной этиологии назначают β -лактамы антибиотики с ингибиторами β -лактамазы (например, амоксициллин с клавулановой кислотой) или бисептол.

Профилактика. Для профилактики гемофильной инфекции типа *b* разработана субкорпускулярная вакцина, содержащая очищенный капсульный антиген (*RPR*). Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям детям старше 1,5 лет из-за ее низкой иммуногенности. В России плановая вакцинация против гемофильной инфекции не проводится.

Для повышения эффективности вакцинации против *H. influenzae* типа *b* предложено использовать конъюгированные вакцины, содержащие *RPR*-антиген на белке-носителе, например в составе комбинированной вакцины для профилактики менингококкового и гемофильного менингитов. Применение вакцины не защищает от носительства гемофильных палочек.

Haemophilus influenzae* биовар *aegyptius

H. influenzae биовар *aegyptius* (прежнее название *H. aegyptius*) был выделен Р. Кохом в 1883 г. в Египте от больного гнойным конъюнктивитом. За этим видом бактерий также закрепилось другое название — «бацилла Коха—Уикса» или «*H. influenzae* биотип III».

Морфологические, тинкториальные и культуральные свойства гемофильных бактерий биовара *aegyptius* не отличаются от таковых *H. influenzae*. **Биохимические признаки**, применяемые для их дифференциации, приведены в табл. 16.5.

H. influenzae биовар *aegyptius* вызывает гнойный конъюнктивит с высокой контагиозностью, который распространен повсеместно. Передается от человека к человеку контактным путем через грязные руки, полотенце, контактные линзы, косметику (тушь для ресниц), а также иногда респираторно. Инкубационный период составляет 1–3 дня.

Полагают также, что гемофильные палочки биовара *aegyptius* вызывают пурпурную (красную) бразильскую лихорадку — тяжелое инфекционное заболевание детей, которое характеризуется лихорадкой, пурпурой, шоком и заканчивается гибелью больного. Механизм заражения бразильской лихорадкой респираторный.

С целью постановки **микробиологического диагноза** при конъюнктивите исследуют мазок со слизистой оболочки глаз или гнойное отделяемое. Для диагностики бразильской лихорадки берут кровь пациента. Применяют бактериоскопический и бактериологический методы исследования. Идентификацию возбудителя проводят по биохимическим свойствам и с помощью реакции агглютинации со специфической сывороткой.

Лечение проводят антибиотиками. При конъюнктивите антибиотики назначают местно в форме мази или глазных капель с тетрациклином, аминогликозидами и сульфаниламидами. **Специфическая профилактика** не разработана.

Haemophilus ducreyi

Возбудитель мягкого шанкра был выделен русским врачом О.В. Петерсоном (1887), а подробно описан итальянским венерологом А. Дюкре (1890), чье имя и закреплено в названии вида.

Возбудитель мягкого шанкра *Haemophilus ducreyi* — типичная гемофильная бактерия (см. табл. 16.4).

Мягкий шанкр (синоним: шанкроид) — это венерическое (сексуально-трансмиссивное) заболевание, симптомы которого напоминают сифилис.

Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения контактный, путь инфицирования половой и контактно-бытовой. Заболевание распространено в странах Африки и Южной Америки.

Инкубационный период составляет 3—5 дней, однако первые симптомы заболевания (красное пятно в месте проникновения возбудителя) можно наблюдать уже в первые сутки после инфицирования. Локально процесс представляет собой мягкую шероховатую язву со значительным отеком. Регионарные лимфоузлы увеличены и болезненны. Мягкий шанкр отличается от твердого шанкра при сифилисе болезненностью при пальпации и кровоточивостью. Язва заживает медленно, и существует риск проникновения возбудителя в кровоток. Заболевание необходимо дифференцировать с сифилисом, простым герпесом и венерической лимфогранулемой.

Иммунитет после перенесенного заболевания не вырабатывается.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении мелких грамотрицательных палочек в отделяемом из язвы, обычно в ассоциации с другими гноеродными микробами. При бактериологическом исследовании определяют потребность *H. ducreyi* в факторах роста (требует X-фактор, но не нуждается в добавлении V-фактора; см. табл. 16.4). Растет на шоколадном агаре с добавлением ванкомицина (3 мкг/мл) при 33 °С в атмосфере 10% CO₂. На кровяном агаре *H. ducreyi* образуют мелкие сероватые колонии без гемолиза.

В некоторых странах для идентификации возбудителя применяют ПЦР.

Лечение проводят с помощью антибиотиков: **специфическая профилактика** не разработана.

Другие виды бактерии рода *Haemophilus*

H. parainfluenzae напоминает *H. influenzae* и является обычным обитателем респираторного тракта человека. Не нуждается в X-факторе для роста (см. табл. 16.4). Вирулентность значительно ниже, чем у *H. influenzae*, но иногда этот возбудитель выделяется от больных пневмонией, при инфекционном эндокардите и уретрите.

H. haemoglobinophilus нуждается в X-факторе и не требует V-фактора; вызывает заболевание у собак, для человека непатогенна.

H. haemolyticus встречается в норме в носоглотке человека и может вызывать инфекции верхних дыхательных путей у детей.

H. arophilus является представителем нормальной микрофлоры полости рта и респираторного тракта и иногда обнаруживается в материале от больных при инфекционном эндокардите и пневмонии. По своим свойствам напоминает бактерии рода *Actinobacillus*, которые также относятся к семейству *Pasteurellaceae*. Эти бактерии вызывают заболевание, симптомы которого напоминают актиномикоз.

16.3. Палочки грамотрицательные аэробные

16.3.1. Бордетеллы (род *Bordetella*)

Бордетеллы — мелкие грамотрицательные бактерии, которые обитают в респираторном тракте человека и некоторых видах животных. *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis* вызывают коклюш и паракоклюш у человека.

Возбудитель коклюша был открыт бельгийским бактериологом Ж. Борде и французским ученым О. Жангу в 1906 г., и его называли палочкой Борде—Жангу. Современное название род *Bordetella* получил в честь Ж. Борде, впервые описавшего этот вид бактерий.

Возбудители коклюша и паракоклюша

Таксономическое положение. Возбудители коклюша *Bordetella pertussis* и паракоклюша *Bordetella parapertussis* относятся к роду *Bordetella* семейству *Alcaligenaceae* классу *Alphaproteobacteria*.

Морфология и тинкториальные свойства. *B. pertussis* — очень мелкие короткие грамотрицательные палочки или коккобактерии, размером 0,2–0,3×0,5–1,0 мкм. *B. parapertussis* немного крупнее — 0,3–0,5×0,6–2,0 мкм. Бордетеллы неподвижны, спор не образуют, могут иметь капсулу или микрокапсулу.

Культуральные свойства. Все бордетеллы — строгие аэробы. *B. pertussis* особенно требовательны к условиям культивирования: для их выделения используют сложные питательные среды, содержащие пролин, метионин, никотиновую кислоту, глютамин и цистеин. В процессе жизнедеятельности бордетеллы выделяют ненасыщенные жирные кислоты, сульфиды и перекиси, способные ингибировать их собственный рост, поэтому в сложные питательные среды для их культивирования добавляют сорбенты (активированный уголь, кровь, альбумин). Обычно для выделения бордетелл применяют казеиново-угольный агар (КУА) или среду Борде—Жангу (картофельно-глицериновый агар с добавлением 25–30% дефибрированной крови человека и пенициллина). Посевы инкубируют при 35–37 °С в течение 3–7 дней при высокой влажности воздуха (например, в запечатанном пластиковом пакете).

На среде Борде—Жангу *B. pertussis* образуют мелкие (диаметром около 1 мм) выпуклые сферические колонии серого цвета с серебристым оттенком, которые напоминают капли ртути или жемчужины, вокруг колоний вирулентных штаммов можно обнаружить небольшую зону гемолиза. Колонии *B. parapertussis* немного крупнее (диаметром 1,5–2 мм), и вокруг них наблюдается потемнение среды. При изучении колоний бордетелл с помощью стереомикроскопа виден так называемый «хвост кометы», представляющий собой конусообразную тень колонии на поверхности питательной среды.

Для бордетелл характерна R-S-трансформация. Свежие изоляты бордетелл, т.е. чистая культура бактерий, выделенная от больного,

представляет собой вирулентную S-форму (I фаза), продуцирующую токсины. В процессе культивирования бордетелл на питательных средах они проходят ряд промежуточных стадий (фазы II и III) и превращаются в авирулентную R-форму (IV фаза), которая не образует факторов патогенности, типичных для возбудителя коклюша.

Биохимическая активность бордетелл очень низкая. Они расщепляют глюкозу и лактозу до кислоты без газа, имеют пероксидазу, цитохромоксидазу, каталазу и некоторые другие ферменты. *B. parapertussis* имеет также уреазу и тирозиназу.

Антигенная структура бордетелл довольно сложная. Они имеют 14 агглютиногенов, являющихся поверхностными термолabileльными капсульными K-антигенами, которые принято называть факторами. Фактор 7 является общим для всех бордетелл, т.е. родоспецифическим антигеном. Фактор 1 — видоспецифический антиген *B. pertussis*, агглютиноген 14 видоспецифичен для *B. parapertussis*, а фактор 12 является основным у *B. bronchiseptica*. Обнаружение агглютиногенов бордетелл имеет значение при диагностике коклюша и паракоклюша, так как позволяет проводить идентификацию этих бактерий по антигенным свойствам с помощью агглютинирующих K-сывороток. Авирулентные R-формы бордетелл утрачивают капсулу и не агглютинируются K-сыворотками.

Бактерии рода *Bordetella* также имеют соматический термостабильный родоспецифический O-антиген, обнаруживаемый у вирулентных S-форм бордетелл всех видов.

Факторы патогенности. *B. pertussis* обладает большим набором факторов патогенности, которые участвуют в развитии коклюша.

Фимбрии (пили), филаментозный гемагглютинин (ФГА), пертактин (белок наружной мембраны клеточной стенки) и **капсульные агглютиногены** участвуют в процессе адгезии бактерий к мерцательному эпителию верхних дыхательных путей (bronхов, трахеи). Ведущая роль в процессе адгезии бордетелл принадлежит филаментозному гемагглютинину; он же участвует в индукции синтеза факторов гуморального иммунитета — секреторных иммуноглобулинов IgA и IgG. **Пертактин** — белок наружной мембраны бордетелл, участвует в процессах адгезии и инвазии этих микробов и индуцирует иммунный ответ.

Среди токсичных субстанций, продуцируемых бордетеллами, выделяют коклюшный токсин (синонимы пертуссис-токсин, пер-

туссин, лимфоцитозстимулирующий фактор, гистаминсенсibiliзирующий фактор), трахеальный цитотоксин, дерматонекротический токсин (синоним термолабильный токсин), термостабильный эндотоксин.

Коклюшный токсин представляет собой фермент, который относится к АДФ-рибозилтрансферазам. Он состоит из двух основных субъединиц: А-протомера, обуславливающего токсичность, и В-олигомера, способствующего прикреплению коклюшного токсина к клеткам-мишеням. Коклюшный токсин индуцирует в организме сенсibiliзацию к гистамину и серотонину, лейкоцитоз, гиперсекрецию инсулина, ГЗТ, повышает проницаемость сосудов. К коклюшному токсину в организме вырабатывается специфический защитный антитоксический иммунитет.

Трахеальный цитотоксин играет важную роль в возникновении местных поражений дыхательного тракта при коклюше, повреждая эпителиоциты. С воздействием этого фактора связывают развитие приступообразного конвульсивного кашля.

Дерматонекротический термолабильный токсин вызывает воспаление и некроз эпителия дыхательного тракта, обуславливает спазм периферических кровеносных сосудов, геморрагии. Описано неблагоприятное воздействие этого токсина на печень, селезенку и лимфатические узлы. Инактивируется при нагревании.

Термостабильный эндотоксин — липополисахарид клеточной стенки бордетелл, который обладает пирогенным, адьювантным свойством, активирует комплемент, индуцирует выработку цитокинов, ФНО.

Внеклеточная аденилатциклаза подавляет хемотаксис и функциональную активность фагоцитов.

Резистентность. Вне человеческого организма бордетеллы быстро погибают. Они довольно чувствительны к дезинфектантам, быстро инактивируются при нагревании и высушивании.

Эпидемиология. Коклюш и паракоклюш — антропонозные инфекции: источником возбудителя является больной человек (особенно в катаральном периоде заболевания). Возбудитель проникает в организм через дыхательные пути при кашле, разговоре, чиханье (респираторный механизм заражения, путь передачи инфекции воздушно-капельный). Коклюш встречается повсеместно, заболевание очень контагиозно. Чаще болеют дети дошкольного возраста. Наиболее опасен коклюш для детей первого года жизни,

у которых из-за развития осложнений заболевание может закончиться летально.

Паракоклюш встречается значительно реже, носит эпизодический характер и, как правило, протекает легче коклюша.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей. После прикрепления к поверхности эпителия бронхов и трахеи возбудители коклюша и паракокклюша размножаются, выделяют токсины и ферменты агрессии. В результате воздействия факторов вирулентности микробов развиваются воспаление и отек слизистой оболочки, может развиться некроз отдельных участков эпителия, из-за чего оголяется подслизистый слой. Вследствие постоянного раздражения рецепторов дыхательных путей у больного возникает сухой приступообразный кашель. Позднее в дыхательном центре формируется очаг возбуждения и приступы кашля могут быть вызваны даже неспецифическими раздражителями (по типу безусловного рефлекса). В кровь бактерии не поступают.

Факторы вирулентности возбудителей, вызывающие подавление иммунного ответа, приводят к развитию вторичного иммунодефицита. Вследствие этого присоединяется вторичная инфекция бактериальной или вирусной этиологии.

Клиническая картина. Парадокс заболевания заключается в том, что характерные симптомы коклюша появляются тогда, когда возбудитель уже практически не выделяется из организма.

Инкубационный период при коклюше составляет 7–14 дней, после чего начинается катаральный период, который характеризуется насморком и легким сухим кашлем. Температура тела повышается незначительно. В этом периоде возбудитель выделяется в большом количестве с каплями слизи и больной является опасным источником инфекции. Во время следующего, пароксизмального, периода кашель усиливается и приобретает характер петушиного крика, проявляясь рядом быстро следующих друг за другом выдыхательных толчков, которые сменяются свистящим вдохом-репризой. Приступообразный спазматический кашель сопровождается тяжелой гипоксией с цианозом лица, судорожным синдромом и заканчивается отделением вязкой прозрачной мокроты и нередко рвотой. Частые продолжительные приступы сухого кашля могут приводить к перевозбуждению дыхательного центра, развитию апноэ и энцефалопатии вследствие гипоксии. Болезнь протекает длительно — от 2 до 5 мес.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный антибактериальный и антитоксический иммунитет, сохраняющийся в течение всей жизни. Повторные случаи заболевания встречаются редко и протекают легко. Большое значение имеют антитела (IgA), препятствующие прикреплению возбудителя к реснитчатому эпителию верхних дыхательных путей.

Иммунитет после болезни видоспецифический, поэтому антитела к *B. pertussis* не защищают от заболеваний, вызванных *B. parapertussis* или *B. bronchiseptica*.

Микробиологическая диагностика. Основным методом лабораторной диагностики является бактериологическое исследование, которое необходимо проводить в возможно более ранние сроки. Его проводят в течение 5–7 дней, делая посев на плотные питательные среды, описанные выше.

Материал для исследования — слизь с задней стенки глотки — отбирают методом «кашлевых пластинок», при котором посев делают во время приступа кашля непосредственно на чашку Петри с питательной средой, держа ее перед лицом пациента. Заднеглоточными тампонами исследуемый материал берут редко, так как возбудитель коклюша быстро погибает на ватном тампоне при высушивании (хлопок подавляет рост бордетелл). Для идентификации возбудителя применяют реакцию агглютинации на стекле с К-сыворотками.

Для ускоренной диагностики применяют прямую РИФ со специфической флюоресцентной сывороткой и материалом из зева больного, а также ИФА и ПЦР.

Для серологической диагностики используют развернутую РА, РПГА, РСК или непрямую РИФ с парными сыворотками. Диагностически значимым является четырехкратное нарастание титра антител.

Лечение. *B. pertussis* чувствительна ко многим антимикробным препаратам, кроме пенициллина. Для лечения коклюша у детей в возрасте до 1 года и при тяжелом течении применяют антибиотики (эритромицин, ампициллин), назначение которых в катаральном периоде заболевания способствует элиминации микроба. Лечение антибиотиками после начала пароксизмальной стадии заболевания редко ускоряет выздоровление. Для лечения тяжелых и осложненных форм коклюша также показан нормальный человеческий иммуноглобулин.

Кислородные ингаляции, антигистаминные или седативные препараты, а также прогулки на свежем воздухе, проветривание помещений — все эти мероприятия снижают частоту приступов кашля у заболевших.

Профилактика. В основе профилактики коклюша в России в настоящее время лежит активная иммунизация детей вакциной АКДС, в состав которой входят убитые формалином или мертиолатом *B. pertussis* фазы I (цельные микробные клетки) в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Вакцинацию проводят в соответствии с календарным планом профилактических прививок.

Однако реактогенность вакцины АКДС явилась причиной поиска новых вакцин для профилактики коклюша. В настоящее время разработаны и применяются бесклеточные (ацеллюлярные вакцины), содержащие очищенные антигены возбудителя коклюша (ФГА, пертактин, агглютиногены, пертуссис-анатоксин) в различных комбинациях. Эти вакцины обладают протективными свойствами, но утратили реактогенность. Кроме того, имеются вакцины III поколения, полученные генно-инженерным путем.

Для экстренной профилактики коклюша у контактировавших неиммунизированных лиц назначают нормальный человеческий иммуноглобулин и/или эритромицин в первые 5 дней после контакта с заболевшим.

Bordetella bronchiseptica. Bordetella avium

B. bronchiseptica и *B. avium* представляют собой мелкие граммотрицательные палочки, имеющие жгутики, которые являются паразитами млекопитающих и птиц. Они локализуются и размножаются среди ресничек эпителия дыхательного тракта. *B. bronchiseptica* крайне редко вызывает у людей заболевание, напоминающее паракоклюш. Она может обнаруживаться в носоглотке людей со сниженным иммунитетом, а также людей, содержащих домашних животных (кроликов, собак и др.). Возможно бессимптомное носительство у человека. Патогенность *B. avium* для человека пока не доказана.

16.3.2. Бруцеллы (род *Brucella*)

Бруцеллы являются возбудителями бруцеллеза — острого или хронического антропозоонозного инфекционного заболевания,

которое характеризуется интоксикацией, преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и других органов, аллергизацией организма, затяжным течением, приводящим, как правило, к инвалидизации.

Возбудители бруцеллеза относятся к роду *Brucella* с неясным систематическим положением, который включает в себя следующие виды: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*, относящиеся ко II группе патогенности. Название рода связано с именем Д. Брюса, открывшего в 1886 г. возбудителя бруцеллеза.

Морфология. Бруцеллы — мелкие грамотрицательные микробы (0,4–0,6×0,5–3 мкм) шаровидной, овоидной или палочковидной формы. Спор не образуют, неподвижны. При действии специфического бактериофага или при культивировании на среде с 10% иммунной сывороткой образуют нежную капсулу. Способны образовывать стабильные и нестабильные L-формы.

Культуральные свойства. Аэробы, капнофилы. Требовательны к питательным средам, на простых питательных средах не растут, растут на сложных питательных средах (сывороточно-декстрозный и кровяной агар). Характеризуются медленным ростом на питательных средах, посевы инкубируют не менее 3 нед. В жидких средах вызывают равномерное помутнение с небольшим осадком, но без пленки на поверхности. На плотных средах формируют очень мелкие круглые выпуклые гладкие прозрачные голубовато-серые колонии. Гемолиза не дают, пигмента не образуют. Температурный оптимум роста 37 °С, оптимум рН 6,6–7,4. Под действием антибиотиков превращаются в L-формы. Хорошо культивируются в желточном мешке куриного эмбриона.

Биохимическая активность очень низкая: бруцеллы содержат каталазу и оксидазу, нитраты редуцируют в нитриты, цитраты не утилизируют, реакция Фогеса–Проскауэра отрицательная, продуцируют сероводород, разлагают мочевины.

Антигенная структура сложная и близкая у разных видов бруцелл. Имеют соматический O- и капсульный Vi-антигены. Различные виды бруцелл различаются количественным соотношением А- (абортус) и М- (мелитензис) антигенов; имеются G- и R-антигены.

Факторы патогенности. Бруцеллы являются факультативными внутриклеточными паразитами млекопитающих, включая челове-

ка. Обладают высокой инвазивной способностью, образуют фермент агрессии гиалуронидазу. Основными факторами вирулентности являются эндотоксин и капсула.

Устойчивость в окружающей среде и к антимикробным препаратам. Бруцеллы длительно сохраняются в окружающей среде: в молоке — до 45 дней, в масле, сливках, простокваше и свежих сырах — в течение всего периода их пищевой ценности, в брынзе — до 60 дней, в замороженном мясе — свыше 5 мес, в засоленных шкурах — 2 мес, в шерсти — до 3–4 мес, в воде — до 5 мес, в почве — до 3 мес. Малоустойчивы к высокой температуре, при кипячении погибают моментально, при 60 °С — в течение 30 мин.

Чувствительны к большинству антибиотиков, действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов в обычных концентрациях.

Эпидемиология. Резервуаром возбудителя в природе являются сельскохозяйственные и домашние животные — крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, реже олени, лошади, собаки, кошки.

Бруцеллез распространен на всех континентах, особенно в странах с развитым животноводством. Источник инфекции — больные сельскохозяйственные и домашние животные. Возбудителями бруцеллеза крупного рогатого скота являются *B. abortus*, мелкого рогатого скота — *B. melitensis*, свиней — *B. suis*, оленей — *B. neotomae*, собак — *B. canis*, баранов — *B. ovis*. Наибольшее эпидемическое значение для человека имеют *B. melitensis*, *B. abortus* и *B. suis*. Больной человек не заразен, является биологическим тупиком. Больные животные выделяют бруцеллы с молоком, мочой, калом, околоплодными водами и др. Человек заражается главным образом алиментарным путем (сырое молоко, молочные продукты, мясо и др.) и контактно при уходе за больными животными и т.п. Восприимчивость человека к бруцеллам высокая. Заболевание носит спорадический характер или возникает в виде отдельных вспышек, что зависит от видовой принадлежности возбудителей. От человека к человеку заболевание не передается.

Патогенез. Бруцеллы проникают в организм через кожу или слизистые оболочки и распространяются по лимфатическим путям. В отличие от туляремии, сибирской язвы, при бруцеллезе на месте внедрения не развивается первичный аффект. Иногда наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов. Дальнейшая судьба возбудителя зависит от вирулентности, величины инфици-

рующей дозы, иммунореактивности организма. При попадании в организм больших доз вирулентных бруцелл очень быстро может наступить диссеминация возбудителя. При малых инфицирующих дозах и пониженной вирулентности бруцеллы могут длительно задерживаться в регионарных лимфатических узлах, фаза генерализации запаздывает или вообще отсутствует. В основе развивающихся в ранний период бруцеллеза диффузных изменений сосудов и паренхиматозных органов лежит токсическое действие бруцелл. Из кровотока бруцеллы оседают в воспалительных очагах, лимфатических узлах, селезенке и костном мозгу, где длительно могут сохраняться, располагаясь внутриклеточно. При обострениях процесса бруцеллы вновь усиленно размножаются, попадают в кровоток, вызывая повторные волны генерализации. Длительное пребывание возбудителя в организме приводит к его алергизации. Со 2–3 нед, а иногда и с самого начала заболевания на первый план в патогенезе выдвигаются алергические поражения. Алергия при бруцеллезе играет двойную роль. С одной стороны, алергическое воспаление лежит в основе большинства клинических проявлений болезни, особенно в хронической стадии. С другой стороны, алергическая реакция препятствует распространению бруцелл в организме, что имеет большое значение для предупреждения повторной генерализации процесса.

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется в пределах 1–3 нед, но может затягиваться и до нескольких месяцев. Болезнь начинается постепенно, иногда остро. Болезнь протекает с длительной лихорадкой, ознобом, потливостью, болями в суставах, мышцах, с симптомами поражения сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, опорно-двигательного аппарата и др. Клиническая картина бруцеллеза характеризуется большим полиморфизмом и зависит от характера пораженного органа.

Иммунитет при бруцеллезе клеточно-гуморальный, в основном нестерильный и относительный. После выздоровления иммунитет угасает, возможна реинфекция. Ввиду относительности иммунитета большие инфицирующие дозы бруцелл могут вызвать его прорыв у больных хроническим или латентным бруцеллезом, что ведет к тяжелому течению болезни.

Лабораторная диагностика. Для диагностики используют методы: бактериологический, серологический, биологический, алергологический. Серодиагностику и алергические пробы проводят в

базовых лабораториях, чистую культуру бруцелл выделяют и идентифицируют в специальных лабораториях с соблюдением правил техники безопасности.

Материалом для исследования служат кровь, пунктат красного костного мозга, моча, молоко и молочные продукты, кусочки органов.

Посев крови для выделения гемокультуры проводят в первые дни болезни при наличии лихорадки, при отрицательных результатах исследование многократно повторяют (бактериемия может наблюдаться в течение года и более). Учитывая медленный рост бруцелл, посеvy выдерживают в термостате до 1 мес. Пунктат костного мозга засевают на те же среды; миелокультуру при бруцеллезе удается получить в 1,5–2 раза чаще, чем гемокультуру. Миелокультуры могут быть получены в остром, подостром и даже хроническом периоде заболевания. Мочу для выделения уринокультуры предварительно центрифугируют и из осадка делают посеvy. Уринокультуры выделяют как при остром бруцеллезе, так и в период реконвалесценции.

Биологический метод исследования используется для выделения бруцелл из материалов, контаминированных посторонней микрофлорой или содержащих небольшое количество возбудителей.

Для биопробы используют белых мышей и морских свинок. Животных заражают кровью внутрибрюшинно, осадком мочи и молока — подкожно. Через 20–30 дней у зараженного животного берут кровь и ставят с ней реакцию агглютинации. Затем животных забивают, вскрывают и делают посеvy крови из сердца, взвеси внутренних органов и лимфатических узлов.

Выделенные чистые культуры бруцелл дифференцируют по способности роста при отсутствии повышенной концентрации углекислого газа, по выделению сероводорода, чувствительности к бруцеллезному фагу и бактериостатическому действию анилиновых красителей (фуксина и тионина).

В сыворотке больных бруцеллезом накапливаются агглютинирующие (вначале IgM, затем IgG); неполные блокирующие (IgA, IgG) антитела. Для их выявления с диагностической целью используют реакцию Райта (развернутая агглютинация) и Хеддельсона (пластинчатая агглютинация), РПГА, ИФА, реакцию Кумбса. Реакция агглютинации — один из основных диагностических методов при бруцеллезе у людей и сельскохозяйственных животных.

Агглютинины, как правило, появляются в крови в ранние сроки после заражения, поэтому наибольшую диагностическую ценность реакция агглютинации представляет при остром бруцеллезе. При остром бруцеллезе высокий титр антител определяется также в РПГА и ИФА. Реакция Кумбса рекомендуется в качестве диагностического метода при хронических и латентных формах бруцеллеза. В условиях массового обследования на бруцеллез применяют пластинчатую реакцию агглютинации Хеддельсона в сочетании с кожно-аллергической пробой Бюрне.

Аллергологический метод применяют для выявления ГЗТ к бруцеллам, наблюдающееся у больных бруцеллезом, инфицированных бруцеллами лиц и привитых живой бруцеллезной вакциной. Ее ставят с 15–20-го дня болезни. Аллергическая реакция бывает положительной в течение многих лет после перенесенного заболевания и у привитых. Серологические реакции и кожно-аллергическая проба по своему диагностическому значению неравноценны, вследствие чего не могут заменить друг друга. Это обуславливает необходимость применения комплексного сероаллергического метода, являющегося наиболее надежным способом диагностики бруцеллеза.

Лечение. При остром и хроническом бруцеллезе с выраженными признаками активности необходимо назначение антибиотиков широкого спектра (эритромицин, рифампицин). Антибиотики не действуют на бруцеллы, расположенные внутриклеточно, поэтому их можно назначать только при наличии бактериемии, а при хроническом бруцеллезе они неэффективны. Кроме того, антибиотики не предупреждают рецидивов бруцеллеза, поэтому широко применяется специфическая иммунотерапия убитой лечебной бруцеллезной вакциной (5–7 внутривенных вливаний в нарастающих дозах 1–2 раза в неделю) или бруцеллина (внутримышечно 2 раза в неделю). При острых и рецидивирующих формах назначают бруцеллезный иммуноглобулин.

Профилактика. Для специфической профилактики применяют живую бруцеллезную вакцину, предложенную П.А. Вершиловой из штамма ВА-19А, полученную из *B. abortus* и создающую перекрестный иммунитет по отношению к другим видам бруцелл. Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям. Неспецифическая профилактика такая же, как и при других зоонозах, и сводится в основном к санитарно-ветеринарным мероприятиям.

16.3.3. Франциселлы (род *Francisella*)

Francisella tularensis — возбудитель туляремии — остро или хронического системного природно-очагового заболевания человека и животных, которое характеризуется лихорадкой, интоксикацией и поражением лимфатических узлов.

Возбудитель туляремии *Francisella tularensis* открыт в провинции Туляре (США, штат Калифорния) в 1911 г. Д. Мак-Коем и Ч. Чепином, детально изучен Э. Френсисом. Относится к роду *Francisella* с неясным систематическим положением, входит во II группу патогенности. Выделяют три подвида (географические расы), отличающихся по антигенным свойствам и вирулентности: **голарктический**, распространенный в Европе, Азии и Северной Америке, не ферментирующий глицерин и умеренно патогенный для домашних кроликов; **среднеазиатский**, распространенный по долинам рек Средней Азии, ферментирующий глицерин и умеренно-патогенный для домашних кроликов; **неарктический** или американский, распространенный в Северной Америке, ферментирующий глицерин и высокопатогенный для домашних кроликов. Голарктический подвид делится на биовары: японский, распространенный на Японских островах; эритромициночувствительный, распространенный в Европе, Азии, Северной Америке и чувствительный к антибиотикам-макролидам; эритромициноустойчивый, распространенный в Восточной Европе и Западной Сибири.

Морфология. Возбудитель туляремии представляет собой очень мелкие (0,1–0,3×1,5 мкм) полиморфные (могут быть представлены кокками, овоидами, мелкими зернами, шарами или образованиями неправильной формы) грамотрицательные палочки, спор не образует, неподвижен, может образовывать слизистую капсулу. Размножение делением или почкованием. Почки образуются в результате асимметричного деления клетки (зона деления закладывается ближе к одному из полюсов клетки) путем врастания внутрь клетки цитоплазматической мембраны без вовлечения в этот процесс клеточной стенки или внутривакуолярно.

Культуральные свойства. Аэроб. На простых питательных средах не растет. Культивируются на желточных средах или на средах с добавлением крови и цистеина. Оптимальная температура роста 37–38 °С. На плотных средах образует мелкие колонии молочно-белого цвета. Хорошо культивируется в желточном мешке куриного эмбриона. При культивировании на искусственных питательных

средах происходят аттенуация бактерий и превращение их из вирулентной S-формы в авирулентную и неиммуногенную R-форму. Вакцинные штаммы бактерий представляют собой промежуточную форму изменчивости, которую обозначают как S-R-вариант.

Биохимическая активность очень низкая, ферментируют до кислоты глюкозу и мальтозу, непостоянно ферментируют маннозу, левулезу, образуют сероводород.

Антигенная структура: содержит соматический O- и поверхностный Vi-антигены. Имеют антигенную близость с бруцеллами. В R-форме теряют Vi-антиген, а вместе с ним вирулентность и иммуногенность.

Факторы патогенности. Неарктический подвид обладает высокой патогенностью для человека при кожном пути заражения, голарктический и среднеазиатский умеренно патогенны. Вирулентными являются S-формы колоний. Патогенные свойства связаны с оболочечным антигенным комплексом и токсичными веществами типа эндотоксина. Возбудитель патогенен для млекопитающих многих видов, но степень патогенности различна. Из лабораторных животных к нему высокочувствительны морские свинки и белые мыши.

Экологическая ниша: резервуаром возбудителя в естественных условиях являются дикие животные (около 50 видов), главным образом мелкие грызуны и зайцы, среди домашних животных — овцы, свиньи, крупный рогатый скот.

Устойчивость в окружающей среде. В окружающей среде бактерии могут долго сохраняться при низкой температуре, особенно в зерне и соломе. Они нестойки к высоким температурам и УФ-лучам. При 60 °C гибнут через 5–10 мин, а при кипячении — через 1–2 мин. При 0–4 °C сохраняются в воде и фураже до 6 мес. Чувствительны к большинству антибиотиков (стрептомицин, тетрациклин, левомицетин, эритромицин и др.). Высокочувствительны к обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам (лизол, хлорамин убивают через 3–5 мин).

Эпидемиология. Туляремия — природно-очаговое заболевание. Источником инфекции в естественных условиях являются главным образом мелкие грызуны (полевые мыши, водяные крысы, ондатра, хомяки) и зайцы. На территории природных очагов туляремией могут заражаться овцы, свиньи, крупный рогатый скот. Передача возбудителя среди млекопитающих чаще всего происходит

через кровососущих членистоногих: иксодовых клещей, комаров, в меньшей степени блох, слепней и гамазовых клещей. Человек заражается контактным, алиментарным, аэрозольным и трансмиссивным путями. Восприимчивость человека очень высока.

Туляремия распространена в Европе, Азии, Северной Америке, в России — встречается в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек. Болеют чаще жители сельской местности и лица, имеющие профессиональный контакт с грызунами (сельскохозяйственные работы, охота и т.д.).

Патогенез. Возбудитель туляремии попадает в организм человека через кожу, слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. В патогенезе туляремии выделяют несколько фаз: внедрение и первичную адаптацию возбудителя, лимфогенное распространение, первичные регионарно-очаговые и общие реакции организма, гематогенные метастазы и генерализацию, вторичные очаги, реактивно-аллергические изменения, обратный метаморфоз и выздоровление. Ведущее значение в патогенезе имеет фаза лимфогенного распространения возбудителя. В месте его внедрения нередко развивается первичный аффект с регионарным первичным лимфаденитом. Периаденит выражен умеренно. Микроб и его токсины проникают в кровь, что приводит к бактериемии и генерализации процесса, метастазированию и развитию вторичных туляремийных бубонов.

Иммунитет после перенесенной инфекции сохраняется длительно, иногда пожизненно; развивается алергизация организма к антигенам возбудителя.

Клиническая картина. Инкубационный период длится от нескольких часов до 3 нед, в среднем 3—7 дней. Болезнь начинается остро, внезапно, без продрома, с повышения температуры тела до 38—39 °С; появляются озноб, резкая головная боль, интоксикация. Клиническая картина обусловлена характером пораженных органов. Различают бубонную, язвенно-бубонную, глазобубонную, абдоминальную, легочную и генерализованную (септическую) клинические формы туляремии. Болезнь протекает длительно (около месяца). Летальность при заражении неарктическим подвидом около 6%, при заражении другими подвидами — 0,1% и ниже.

Лабораторная диагностика. Для диагностики применяют все микробиологические методы. Исследование проводят в режимных лабораториях.

Материал для исследования — кровь, пунктат из бубона, соскоб из язвы, отделяемое конъюнктивы, налет из зева, мокрота и др. — определяется клинической формой болезни. Кроме того, на исследование можно брать воду и пищевые продукты. В природных очагах туляремии проводят плановые систематические исследования для выделения возбудителя туляремии от грызунов.

Бактериологический метод диагностики туляремии у человека редко дает положительные результаты. Чистую культуру, как правило, выделяют после накопления ее на восприимчивых лабораторных животных. Для биопробы используют белых мышей и морских свинок. Мышей заражают подкожно, морских свинок — внутрибрюшинно; животные погибают на 3–6-е сутки, иногда позднее. Зараженных животных содержат в особых условиях (как при диагностике чумы) и наблюдают за ними в течение 6–14 дней. Если экспериментальные животные на протяжении 7–15 дней не погибают, их забивают на 15–20-й день и трупы вскрывают. При наличии туляремии обнаруживают патолого-анатомические изменения в виде продуктивного процесса с некрозом. Чистую культуру выделяют из внутренних органов на желточной среде, глюкозоцистеиновом кровяном агаре и др. При идентификации опираются на морфологию и тинкториальные свойства возбудителя, отсутствие роста на МПА, агглютинацию гомологичной сывороткой, патогенность для белых мышей и морских свинок. Чистую культуру можно выделить, заражая 12-дневные куриные эмбрионы в желточный мешок. Для выделения чистой культуры возбудителя из воды ее центрифугируют или фильтруют через бактериальные фильтры и осадком заражают лабораторных животных. При исследовании пищевых продуктов их промывают МПБ, центрифугируют и осадком заражают лабораторных животных.

Одновременно с бактериологическим исследованием из исследуемого материала готовят мазки-отпечатки и окрашивают их по Романовскому—Гимзе. В мазках из органов можно обнаружить мелкие кокковидные и палочковидные бактерии, которые располагаются внутриклеточно и в виде скоплений, образуя нежную капсулу.

Для серодиагностики используют развернутую реакцию агглютинации, РПГА, РИФ.

Аллергические пробы применяют для ранней диагностики туляремии (с 5-го дня от начала болезни). Используют два вида ту-

лярина и соответственно два способа их введения: накожный и внутрикожный. Так как концентрация аллергена в обоих видах тулярина различная, недопустимо использовать накожный тулярин для внутрикожной пробы и наоборот. Результаты аллергической реакции учитывают в динамике через 24, 36, 48 ч. За положительный результат принимают инфильтрат диаметром не менее 5 мм. У вакцинированных или переболевших туляремией лиц в течение ряда лет аллергические пробы остаются положительными (анамнестическая реакция).

Лечение. Для лечения применяют антибиотики аминогликозиды, макролиды и **фторхинолоны**. При затяжном течении проводят комбинированную антибиотикотерапию и вакцинотерапию с применением убитой лечебной вакцины, которую вводят различными путями в дозах от 1 до 15 млн микробных тел с интервалом 3–6 дней. Курс лечения 6–10 инъекций.

Профилактика. Для специфической профилактики применяют живую туляремийную вакцину, полученную в 1930 г. отечественными военными врачами Б.Я. Эльбертом и Н.А. Гайским из штамма № 15. Вакцина обеспечивает прочный иммунитет на 5–6 лет при заражении европейским и голарктическим подвидами и эффективна против американской разновидности возбудителя. Вакцинацию проводят по эпидемиологическим показаниям, а также лицам, относящимся к группам риска. Допускается одновременная вакцинация против туляремии и бруцеллеза; туляремии и чумы, а также против туляремии и некоторых других инфекций.

Неспецифическая профилактика такая же, как при других зоонозах, и направлена в первую очередь на борьбу с грызунами.

16.3.4. Легионеллы (род *Legionella*)

Легионеллы входят в класс γ -*Proteobacteria*, порядок *Legionellales*, семейство *Legionellaceae*, в который входит только один род *Legionella*. В настоящее время известно более 50 видов легионелл, в патологии человека пока показана роль 22 видов. 95% случаев заболеваний связано с видом *L. pneumophila*, который является типовым. Его название связано с первыми жертвами вызванного им заболевания среди участников конгресса «Американский легион», проходившего в Филадельфии летом 1976 г. В 1977 г. возбудитель был выделен из легких погибших Д. Мак-Дейдом и С. Шапардом.

Среди других видов легионелл заболевание у человека чаще связано с *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. bozemanii*, *L. longbeachae*.

Морфология. Грамотрицательные палочки размером 0,5–0,7×2–5 мкм, встречаются и нитевидные формы до 20 мкм в длину. Спор и капсул не образуют, подвижны.

Культуральные свойства. Аэробы. Размножаются только на сложных питательных средах (буферно-угольный дрожжевой агар) с обязательным добавлением цистеина, пиродифосфата железа и кетоглутаровой кислоты в связи с потребностями в этих веществах. Культивирование проводят при 35 °С в атмосфере 2,5–3% CO₂ в течение 3–6 сут. Выросшие на питательной среде колонии имеют выросший центр с образованием коричневого пигмента, за исключением вида *L. micdadei*. Могут быть культивированы в желточном мешке куринового эмбриона и культурах клеток, в организме морской свинки.

Биохимические свойства. Каталазоположительны. Не ферментируют углеводы, не продуцируют уреазу, не восстанавливают нитраты. Некоторые виды разжижают желатин. *L. pneumophila* от других видов легионелл отличается способностью гидролизовать гиппурат натрия.

Антигенная структура. Сложная. Вид *L. pneumophila* подразделяется на 16 серогрупп, специфичность которых опосредована липополисахаридным антигеном.

Резистентность. Как и другие споронеобразующие бактерии, чувствительны к УФ-лучам, этиловому спирту, фенолу, 3% раствору хлорамина.

Эпидемиология. В природных условиях легионеллы обитают в пресноводных водоемах, где они являются симбионтами сине-зеленых водорослей, водных и почвенных амёб и других простейших. Высокие адаптационные способности легионелл позволяют им успешно колонизировать искусственные водоемы, системы водоснабжения и кондиционирования воздуха, медицинскую аппаратуру. На синтетических и резиновых поверхностях водопроводного, промышленного и медицинского оборудования легионеллы образуют биопленку, в составе которой они становятся более устойчивыми к действию дезинфицирующих веществ.

Механизм передачи легионеллезной инфекции аспирационный. Основной фактор передачи — мелкодисперсный аэрозоль, содержащий легионеллы, образуемый бытовыми, медицинскими

или промышленными водными системами. От человека к человеку заболевание не передается. Болезнь распространена повсеместно, в том числе и в России. Пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Предрасполагающим фактором является иммунодефицитное состояние.

Факторы патогенности и патогенез заболевания. Легионеллы — факультативные внутриклеточные паразиты. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, в которые они попадают вследствие ингаляции микробного аэрозоля, а также в полиморфно-ядерных и моноцитах крови. Легионеллы активно размножаются в макрофагах, что приводит к разрушению последних и выходу большого количества бактерий в легочную ткань. Этот процесс обеспечивается следующими факторами патогенности: цитотоксином и супероксиддисмутазой, подавляющими респираторный взрыв фагоцита; цитолизинном, являющимся ферментом металлопротеазой, предотвращающим образование фаголизосомы, а также вызывающим геморрагический эффект; при гибели бактерий освобождается эндотоксин, обуславливающий интоксикацию.

Многokrратно повторяемый цикл взаимодействия легионелл с макрофагами легких приводит к накоплению возбудителя в высокой концентрации и развитию острого воспалительного процесса.

Клинические проявления. Известны три клинические формы легионеллеза: болезнь легионеров (филадельфийская лихорадка) и лихорадка Понтиак, лихорадка Форт-Брагг.

Инкубационный период при болезни легионеров 2–10 суток. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой. В 20–30% случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Могут развиваться инфекционно-токсический шок, почечная недостаточность, поражение центральной нервной системы. Летальность 8–25%, у больных с иммунодефицитом 60%.

Лихорадка Понтиак представляет собой острое респираторное заболевание без пневмонии. Инкубационный период 36–48 ч. Заболевание характеризуется 1–2-дневной лихорадкой, катаральными явлениями в носоглотке, сухим кашлем. Летальные исходы не регистрируются. Болезнь поражает 95–100% лиц, находящихся в зоне распространения аэрозоля.

Лихорадка Форт-Брагг — острое лихорадочное заболевание с экзантемой. Риск возникновения внутрибольничного легионеллеза

связан с возможностью контаминации легионеллам: систем водоснабжения, кондиционирования воздуха и медицинского оборудования, а также наличием лиц, чувствительных к инфекции, с нарушением клеточного иммунитета. Помимо *L. pneumophila*, внутрибольничную инфекцию нижних дыхательных путей вызывает *L. micdadei*.

Иммунитет клеточный. Антитела протективной активностью не обладают.

Лабораторная диагностика проводится бактериологическим, серологическим и экспресс-методами.

Материалом для выделения легионелл служат мокрота, материал бронхоскопии, плевральный экссудат, биопсийный материал легких, который хранят не более 1 сут при 4 °С.

Серологическое исследование проводят определением 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках методом ИФА или непрямой РИФ.

Также проводят определение на 2–10-е сутки растворимого антигена в моче с помощью ИФА или иммунохроматографического метода.

Прямую РИФ и ПЦР используют в качестве экспресс-диагностики. Однако специфический достоверный результат получается только в том случае, если материалом для исследования являются материалы бронхоскопии и биопсии, а не мокрота.

Лечение. Используют антибиотики, способные к внутриклеточной пенетрации: макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) и фторхинолоны.

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны. Неспецифическая профилактика сводится к периодической очистке водных систем, выявлению водного резервуара возбудителя и его оздоровлению.

16.3.5. Коксииеллы. Возбудитель лихорадки Ку (*Coxiella burnetii*)

Возбудителем лихорадки Ку являются бактерии вида *Coxiella burnetii*, которые входят в класс *Gammaproteobacteria*, порядок *Legionellales*, семейство *Coxiellaceae*, род *Coxiella*. Возбудитель был выделен в 1937 г. в Австралии Ф. Бернетом и М. Фрименом.

Морфология. Коксииеллы — короткие грамотрицательные коккобактерии, размером 0,2×0,7 мкм, плеоморфны. По Здродовскому и Романовскому—Гимзе окрашиваются в красный цвет.

Культуральные свойства. Облигатные внутриклеточные паразиты. Культивируются в культурах клеток, желточном мешке куриных эмбрионов, организме морской свинки. В клетках размножаются в цитоплазматических вакуолях, могут размножаться в фаголизосомах.

Антигенная структура и патогенность. Коксии подвержены фазовым вариациям, которые различаются морфологией и антигенной специфичностью. Коксии, находящиеся в фазе 1, имеют в клеточной оболочке структурный полисахарид, гидрофильны, обладают большей иммуногенностью, не поглощаются фагоцитами при отсутствии антител. Коксии, находящиеся в фазе 2, менее вирулентны, чувствительны к фагоцитозу. Переход в фазу 2 происходит после повторных культивирований в курином эмбрионе. В инфицированных клетках коксии образуют спороподобные формы, которые наиболее патогенны для человека.

Резистентность. Высокоустойчивы в окружающей среде. Устойчивы к действию формалина, фенола. Устойчивость к высоким температурам и низким значениям pH, к высушиванию связана со способностью образования эндоспороподобных форм. Месяцами сохраняются в воде и на контаминированных микробом предметах. До 2 лет сохраняются в высохших фекалиях.

Эпидемиология. Резервуаром в природе являются крупный и мелкий рогатый скот, лошади, грызуны, дикие птицы. Поддержание микроба в природе осуществляется благодаря циркуляции возбудителя между животными и птицами с участием множественных видов иксодовых и аргасовых клещей. Артроподный вектор не играет роли в передаче возбудителя человеку. У животных заболевание может протекать бессимптомно, возбудитель выделяется в больших количествах с мочой, испражнениями, околоплодными водами, молоком. Человек в основном заражается, вдыхая аэрозоли мочи и испражнений зараженных животных, а также употребляя молоко от зараженных животных, зараженную воду. Зараженные аэрозоли и пыль могут инфицировать конъюнктиву. Возможно заражение через поврежденную кожу при контакте с зараженными околоплодными водами животных. Выброшенные в атмосферу инфицированные коксиями аэрозоли могут вызвать инфекционный процесс на расстоянии в несколько километров от источника инфекции. Поэтому *Coxiella burnetii* рассматривается как один из агентов биотеррора, входит в группу В агентов биотерроризма. Передача заболевания от человека к человеку не отмечена.

Клиническая картина. Инкубационный период 18–21 день. Заболевание сопровождается лихорадкой, головной болью, симптомами острого респираторного заболевания, которое протекает как атипичная пневмония. Могут наблюдаться тошнота и рвота. У половины больных пневмонией, вызванной *Coxiella burnetii*, наблюдается поражение печени с развитием гепатолиенального синдрома. Иногда заболевание сопровождается эндокардитом. Летальность не более 1%.

Иммунитет. В начале заболевания в крови появляются антитела к фазе 2, а в разгаре заболевания и у реконвалесцентов обнаруживаются антитела к фазе 1.

Диагностика проводится серологическим методом исследования совместно с диагностикой других атипичных пневмоний (хламидиозной, легионеллезной и микоплазменной этиологии), с помощью РСК, ИФА, непрямой РИФ.

Лечение антибиотиками тетрациклинового ряда и фторхинолонами.

Профилактика. Живая вакцина из штамма М-44 (П.Ф. Здродовский, В.А. Гениг) используется по эпидемиологическим показаниям. Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-ветеринарным мероприятиям.

16.3.6. Бартонеллы (род *Bartonella*)

Бартонеллезы — заболевания, которые вызываются бактериями, относящимися к роду *Bartonella* семейства *Bartonellaceae*, входящего в класс *Alphaproteobacteria*.

Морфология. Бартонеллы — грамтрицательные палочки, обладающие плеiomорфностью, подвижны (имеют однополюсной жгутик или пучок жгутиков).

Культуральные и биохимические свойства. Культивируются на сложных питательных средах, содержащих кровь, для этих целей может использоваться шоколадный агар, при температуре 37 °С, в атмосфере 5% CO₂ в течение 7 сут. Культивируются также в куриных эмбрионах. Протеолитическая и сахаролитическая активность не выражена.

Факторы патогенности и патогенез заболеваний. Факторы патогенности изучены недостаточно. Бартонеллы являются эритроцитарными паразитами, а также паразитами кожи и костной ткани.

Клетками-мишенями для бартоонелл являются эритроциты и эндотелий сосудов. В месте прикрепления бартоонелл к чувствительным клеткам происходит скопление микробов и возникает воспалительная реакция с развитием ангиоматоза или лимфаденопатии. В процессе инвазии микроба в эритроциты принимает участие водорастворимая фракция, выделяемая бартоонеллами, — деформин-фактор. Деформин-фактор вызывает деформацию и инвагинацию мембраны эритроцитов и принимает участие в образовании внутриклеточной вакуоли. *B. bacilliformis* обладает гемолитической активностью. В пораженных тканях бартоонеллы располагаются цепочками.

Эпидемиология. Резервуаром и источником инфекции является больной или носитель. Для возникновения заболевания необходимо проникновение возбудителя в кровяное русло в результате нарушения целостности кожных покровов (болезнь кошачьих царапин) или через укусы кровососущих членистоногих (вольинская лихорадка, болезнь Карриона).

Клиническая картина. Клиническая картина разнообразна в зависимости от возбудителя и вызываемого им заболевания. *B. henselae* вызывает болезнь кошачьих царапин, источником инфекции при которой являются кошки. Человеку заболевание передается контактным путем через нанесенные кошкой укусы или царапины или укусы кошачьих блох. В патологический процесс вовлекаются кожные покровы и периферические лимфатические узлы с развитием локального лимфаденита. *B. quintana* является возбудителем окопной (синонимы: траншейной, вольинской) лихорадки. Источник инфекции — человек. Передача осуществляется фекалиями платяных вшей через расчески. Клиническая картина характеризуется чередующимися приступами лихорадки, сыпью, неврологическими симптомами, головной болью, миалгией. После перенесенного заболевания наблюдается длительное носительство возбудителя. Прогноз при этих заболеваниях благоприятный. *B. bacilliformis* — возбудитель болезни Карриона, которая распространена в странах Южной Америки. Болезнь протекает в двух клинических формах: лихорадки Оройя — острого заболевания, характеризующегося развитием тяжелой анемией с летальностью до 40% и перуанской бородавки, которая возникает через 1–2 мес после острой формы и характеризуется появлением на коже множественных кровоточащих папул. Резервуар возбудителя — мышевидные грызуны. Переносчики — москиты.

Диагностика. Используют бактериологический, серологический, гистологический методы и ПЦР. Основным является серологический метод (непрямая РИФ, ИФА). Бактериологический метод можно использовать в лихорадочный период, проводя посев крови больных на специальные питательные среды. При гистологическом исследовании биопсийного материала в пораженных тканях можно при окраске по Романовскому—Гимзе обнаружить ярко-красные бартоanelлы, расположенные цепочками.

Лечение антибиотиками тетрациклинового ряда, макролидами, фторхинолонами.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к санации кошек и уничтожению переносчиков (блох, вшей, москитов) и санитарно-гигиеническим мероприятиям.

16.3.7. Аэробные неферментирующие грамотрицательные палочки

16.3.7.1. Псевдомонады (род *Pseudomonas*)

Таксономическое положение. Псевдомонады — грамотрицательные неферментирующие бактерии, к которым относятся представители рода *Pseudomonas*, типовой вид — *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), которая является возбудителем многих гнойно-воспалительных заболеваний, а также некоторые другие виды.

Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка)

Свое название бактерии получили за характерное сине-зеленое окрашивание гнойного отделяемого, которое было впервые описано А. Люкке в 1862 г. Однако в чистой культуре возбудитель был выделен С. Жессаром лишь в 1882 г. *P. aeruginosa* относится к семейству *Pseudomonadaceae*.

Морфологические и тинкториальные свойства. Псевдомонады — грамотрицательные подвижные прямые палочки размером 1–3 мкм, расположенные одиночно, попарно или в виде коротких цепочек. Подвижность синегнойных палочек обеспечивается наличием одного, редко двух полярно расположенных жгутиков (они монотрихи или амфитрихи). Спор не образуют, имеют пили IV типа (фимбрии). При определенных условиях могут продуцировать капсулоподобную внеклеточную слизь полисахаридной природы.

Встречаются также так называемые мукоидные штаммы, образующие повышенное количество слизи. Такие бактерии выделяются чаще всего из мокроты больных муковисцидозом.

Культуральные свойства. Все псевдомонады — облигатные аэробы, которые хорошо растут на простых питательных средах. На жидкой питательной среде бактерии образуют характерную серовато-серебристую пленку на поверхности. На кровяном агаре вокруг колоний синегнойной палочки наблюдаются зоны гемолиза. Для выделения чистой культуры синегнойной палочки применяют селективные или дифференциально-диагностические питательные среды с добавлением антисептиков — малахитового агара с добавлением бриллиантового зеленого или ЦПХ-агара с ацетамидом. Оптимальная температура роста 37 °С, однако синегнойная палочка способна расти и при 42 °С, что позволяет отличать ее от других псевдомонад. Колонии синегнойной палочки гладкие округлые суховатые или слизистые (у капсульных штаммов).

При культивировании на плотных питательных средах *P. aeruginosa* продуцирует триметиламин, придающий культурам своеобразный сладковатый запах жасмина, земляничного мыла или карамели. Характерным биологическим признаком бактерий вида *P. aeruginosa* является также их способность синтезировать водорастворимые пигменты, окрашивающие в соответствующий цвет повязки больных или питательные среды при их культивировании. Чаще всего они вырабатывают феназиновый пигмент — пиоцианин сине-зеленого цвета, но могут образовывать и зеленый флюоресцирующий в УФ-лучах пигмент флюоресцеин (пиовердин), а также красный (пиорубин), черный (пиомеланин) или желтый (α-оксифеназин).

Биохимические свойства. Синегнойная палочка не ферментирует глюкозу и другие углеводы, однако для получения энергии способна их окислять. Для дифференциальной диагностики, позволяющей отличать псевдомонады от других грамотрицательных палочек, применяют OF-тест (тест окисления/ферментации глюкозы) на специальной среде. Для этого чистую культуру псевдомонад засевают в две пробирки, одну из которых затем инкубируют в аэробных условиях, а другую — в анаэробных. Псевдомонады способны только окислять глюкозу, поэтому цвет индикатора меняется только в пробирке, выдержанной в аэробных условиях. *P. aeruginosa* восстанавливает нитраты в нитриты,

а также обладает протеолитической активностью: разжижает желатин, гидролизует казеин. Синегнойная палочка имеет каталазу и цитохромоксидазу.

Многие штаммы синегнойной палочки продуцируют бактериоцины, называемые пиоцинами, которые обладают бактерицидными свойствами. Пиоцинотипирование штаммов синегнойной палочки применяют для эпидемиологического маркирования и внутривидовой идентификации *P. aeruginosa*. С этой целью определяют спектр пиоцинов, выделяемых исследуемым штаммом, или его чувствительность к пиоцинам других псевдомонад.

Антигенные свойства. Синегнойная палочка имеет сложную антигенную структуру, обусловленную наличием у нее О- и Н-антигенов. ЛПС клеточной стенки является типоспецифическим термостабильным О-антигеном и используется для серотипирования штаммов *P. aeruginosa*. Термолабильный жгутиковый Н-антиген является протективным, и на его основе получены вакцины. На поверхности клеток синегнойной палочки обнаружены также антигены пилей (фимбрий). Кроме того, *P. aeruginosa* продуцирует целый ряд внеклеточных продуктов, обладающих антигенными свойствами: экзотоксин А, протеазу, эластазу, внеклеточную слизь.

Факторы патогенности. *P. aeruginosa* обладает разнообразными факторами патогенности, которые вовлечены в развитие синегнойной инфекции. Среди наиболее важных из них выделяют следующие.

Факторы адгезии и колонизации — пили IV типа (фимбрий) и внеклеточная (экстрацеллюлярная слизь) *P. aeruginosa*.

Токсины. ЛПС наружной мембраны клеточной стенки *P. aeruginosa* обладает свойствами *эндотоксина* и участвует в развитии лихорадки, олигурии, лейкопении у больных.

Экзотоксин А синегнойной палочки является цитотоксином, который вызывает глубокие нарушения клеточного метаболизма в результате подавления синтеза белка в клетках и тканях. Подобно дифтерийному токсину, он является АДФ-рибозилтрансферазой, которая ингибирует фактор элонгации EF-2 и поэтому вызывает нарушение синтеза белка. Также доказано, что экзотоксин А наряду с протеазой подавляет синтез иммуноглобулинов и вызывает нейтропению. Экзотоксин А продуцируется в неактивной форме в виде протоксина и активируется при участии различных фер-

ментов внутри организма. Экзотоксин А обладает протективными свойствами, т.е. антитела к нему защищают клетки хозяина от его повреждающего действия, а также препятствуют развитию бактериемии и синегнойного сепсиса.

Экзотоксин S (экзоэнзим S) обнаруживается только у высоковирулентных штаммов синегнойной палочки. Механизм его повреждающего действия на клетки пока неясен, однако известно, что инфекции, обусловленные экзоэнзим-S-продуцирующими штаммами синегнойной палочки, нередко заканчиваются летально. Экзотоксины А и S нарушают также активность фагоцитов.

Лейкоцидин также является цитотоксином с выраженным токсическим воздействием на гранулоциты крови человека.

Энтеротоксин и факторы проницаемости играют определенную роль в развитии местных тканевых поражений при кишечных формах синегнойной инфекции, вызывая нарушения водно-солевого обмена.

Ферменты агрессии. *P. aeruginosa* продуцирует гемолизины двух типов: термолабильную фосфолипазу С и термостабильный гликолипид. Фосфолипаза С разрушает фосфолипиды в составе сурфактантов на альвеолярной поверхности легких, вызывая развитие ателектазов (bronхоэктазов) при патологии респираторного тракта.

Нейраминидаза также играет важную роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний синегнойной этиологии и муковисцидоза, так как участвует в колонизации муцина респираторного тракта.

Эластаза, а также другие протеолитические ферменты синегнойной палочки и экзотоксин А вызывают кровоизлияния (геморрагии), деструкцию тканей и некроз в очагах поражения при инфекциях глаз, пневмонии, септицемии синегнойной этиологии.

Резистентность. *P. aeruginosa* характеризуется довольно высокой устойчивостью к антибиотикам, что объясняется плохой проницаемостью наружной мембраны этих бактерий вследствие врожденного дефекта поринов, а также способностью бактерий синтезировать пенициллиназу.

P. aeruginosa сохраняет жизнеспособность в условиях почти полного отсутствия источников питания: она хорошо сохраняется в пресной, морской и даже дистиллированной воде. Доказано также, что культуры синегнойной палочки могут сохраняться и даже размножаться в растворах дезинфицирующих средств (например,

фурациллина), предназначенных для хранения катетеров и различных медицинских инструментов, промывания ран в ожоговых и хирургических стационарах.

В то же время *P. aeruginosa* чувствительна к высушиванию, действию хлорсодержащих дезинфицирующих препаратов и легко инактивируется при воздействии высоких температур (при кипячении, автоклавировании).

Эпидемиология. Заболевание синегнойной этиологии может развиваться в результате аутоинфицирования (эндогенное заражение) или экзогенно. Источником инфекции являются люди (больные или бактерионосители), а также различные естественные резервуары природы (почва и различные пресные и соленые водоемы). Установлено, что около 5–10% здоровых людей являются носителями различных штаммов *P. aeruginosa* (они в норме колонизируют кишечник) и около 70% пациентов, находящихся в стационаре. Псевдомонады также встречаются повсеместно: в водопроводных и вентиляционных системах, на фруктах и овощах, комнатных растениях, на поверхности мыла, щетках для мытья рук, полотенцах, в дыхательных аппаратах и т.д. Поэтому синегнойную инфекцию можно считать сапроантропонозом. Механизмы и пути заражения при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, — контактный, респираторный, кровяной, фекально-оральный.

Синегнойная инфекция может возникнуть как у иммунодефицитных лиц с тяжелой сопутствующей патологией (диабет, ожоговая болезнь, лейкоз, муковисцидоз, иммуносупрессия при онкологических заболеваниях и трансплантации органов), так и на фоне нормальной иммунологической реактивности организма. Известно, что адгезивная активность *P. aeruginosa* усиливается при повышении температуры окружающей среды, поэтому посещение бассейна, бани, принятие лечебных ванн также могут спровоцировать синегнойную инфекцию.

Синегнойная палочка является возбудителем внутрибольничных (госпитальных) инфекций, т.е. заболеваний, возникающих у людей, находящихся на лечении в стационаре. Заражение синегнойной инфекцией в клинике может быть связано с медицинскими манипуляциями (катетеризация мочевого пузыря, эндоскопическое исследование, промывание ран, перевязка, обработка антисептиками ожоговой поверхности, применение аппарата для искусственной вентиляции легких и др.), когда инфицирование

происходит через грязные руки персонала, инструменты, на поверхности которых микроб образует биопленку, или с использованием контаминированных растворов.

Патогенез. Синегнойные палочки обычно проникают в организм человека через поврежденные ткани. Прикрепляясь, они заселяют раневую или ожоговую поверхность, слизистые оболочки или кожу человека и размножаются. При отсутствии у человека иммунных механизмов против синегнойной инфекции локальный процесс (инфекция мочевыводящих путей, кожи, респираторного тракта) может стать распространенным (генерализованным). Бактериemia приводит к распространению возбудителя и развитию сепсиса, часто вызывающего формирование вторичных гнойных очагов инфекции. При воздействии факторов патогенности (экзотоксинов, ферментов агрессии) происходит нарушение функционирования органов и систем и могут развиваться тяжелые осложнения — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, шок, а также респираторный дистресс-синдром.

Клиническая картина. Синегнойная палочка вызывает гнойно-воспалительные заболевания различной локализации: раневые инфекции, ожоговую болезнь, менингиты, инфекции мочевыводящих путей, кожи, заболевания глаз, некротическую пневмонию, сепсис и др. Летальность от синегнойного сепсиса достигает 50%.

Иммунитет. В сыворотке крови здоровых людей, а также переболевших инфекциями синегнойной этиологии обнаруживают антитоксические и антибактериальные антитела, однако их роль в защите от повторных заболеваний мало изучена.

Микробиологическая диагностика. Основным методом диагностики является бактериологическое исследование. Материалами для исследования служат кровь (при септицемии), спинно-мозговая жидкость (при менингите), гной и раневое отделяемое (при инфицированных ранах и ожоговых поражениях), моча (при инфекциях мочевыводящих путей), мокрота (при инфекциях респираторного тракта) и др. Бактериоскопия мазков из исследуемого материала малоинформативна. При идентификации *P. aeruginosa* учитывают характер их роста на ЦПХ-агаре, пигментообразование, наличие характерного специфического запаха культуры, положительный цитохромоксидазный тест, выявление термофильности (рост при 42 °С), способность окислять глюкозу в OF-тесте. Для внутривидовой идентификации бактерий проводят серотипирование, пиоцинотипирование, фаготипирование.

Серологический метод исследования направлен на обнаружение специфических антител к антигенам синегнойной палочки (обычно экзотоксину А и ЛПС) с помощью РСК, РПГА, опсонофагоцитарной реакции и некоторых других тестов.

Лечение. Для лечения синегнойной инфекции применяют антибиотики, причем рекомендуется комбинирование препаратов из разных групп. Антимикробную терапию назначают только после определения антибиотикограммы. В экстренных случаях антибиотики применяют эмпирически.

Для лечения тяжелых форм синегнойной инфекции используют также гипериммунную плазму, полученную из крови добровольцев, иммунизированных поливалентной корпускулярной синегнойной вакциной.

При местном лечении инфекций кожи (трофических язв, эктиме, ожоговых ран), вызванных *P. aeruginosa*, применяют антисинегнойный гетерологичный иммуноглобулин, получаемый из сыворотки крови баранов, гипериммунизированных взвесью культур синегнойных палочек 7 различных иммунотипов, убитых формалином.

Кроме того, для лечения гнойных инфекций кожи, абсцессов, термических ожогов, осложненных синегнойной инфекцией, циститов, маститов и других заболеваний синегнойной этиологии (кроме сепсиса) можно применять синегнойный бактериофаг (бактериофаг пиоцианеус) или поливалентный жидкий пиобактериофаг.

Профилактика. Эффективная стерилизация, дезинфекция и антисептика, а также соблюдение правил асептики являются основными мерами неспецифической профилактики синегнойной инфекции в стационаре. План профилактических мероприятий обязательно должен включать контроль за обсемененностью внешней среды (воздух, различные предметы, инструменты и аппаратура), соблюдение правил личной гигиены.

С целью неспецифической профилактики гнойно-воспалительных заболеваний пациентам с ослабленным антиинфекционным иммунитетом рекомендуется назначать иммуномодуляторы.

Для создания активного иммунитета против синегнойной инфекции применяют вакцины. В настоящее время разработаны вакцины из ЛПС синегнойной палочки, полисахаридные субкорпускулярные (химические) вакцины, рибосомные вакцины, пре-

параты из жгутиковых антигенов *P. aeruginosa* и компонентов внеклеточной слизи, а также анатоксины из внеклеточных протеаз и экзотоксина А. В России применяются поливалентная корпускулярная синегнойная вакцина (из 7 штаммов *P. aeruginosa*) и стафилопротейно-синегнойная вакцина.

Активная иммунизация против инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, показана больным из групп риска (больным с муковисцидозом, диабетом, а также иммунодефицитным лицам). Однако в связи с тем, что иммунный ответ на вакцинные препараты у людей с иммунодефицитами бывает поздним и не всегда полноценным, большое значение придается комбинированию методов активной и пассивной иммунизации.

16.3.7.2. Буркхольдерии (род *Burkholderia*)

Бактерии рода *Burkholderia* относятся к семейству *Burkholderiaceae* и насчитывают 29 видов, из которых три вида имеют наибольшее значение в патологии человека: *Burkholderia mallei*, который является возбудителем сапа, *B. pseudomallei* — возбудитель мелиоидоза и *B. cepacia* — возбудитель гнойно-воспалительных заболеваний.

Возбудитель сапа *Burkholderia mallei*

Возбудитель сапа *Burkholderia mallei* был открыт Ф. Леффлером и Х. Шутцем в 1882 г.

Биологические свойства. Возбудители сапа — мелкие граммотрицательные палочки, неподвижные, спор и капсул не образуют. Аэробы. Хорошо растут на простых питательных средах, в отличие от псевдомонад, пигмента не образуют. Штаммы возбудителя сапа различаются по антигенной структуре. Ведущим фактором патогенности является эндотоксин (маллеин), который действует на клетки гладкой мускулатуры различных органов, вызывает симптомы лихорадки и снижение массы тела.

Резистентность. *B. mallei* чувствительны к высушиванию и нагреванию. Во влажной среде и гниющих материалах возбудители сапа сохраняются около месяца. Большинство дезинфектантов (кроме лизола) убивают эти бактерии.

Эпидемиология. Сап — зооантропонозная особо опасная инфекция. Основным резервуаром возбудителя и источником инфекции являются парнокопытные животные (лошади, ослы, мулы, верблюды, зебры), а также хищники, поедающие мясо этих жи-

вотных. Случаи заражения человека от животных обычно связаны с его профессиональной деятельностью (ветеринарные врачи, работники животноводства). Заболевание может передаваться от человека к человеку, однако заболеваемость людей обычно носит спорадический характер. Описаны случаи внутрисемейного заражения сапом.

Механизм заражения чаще всего контактный (при уходе за больными животными), возможны также фекально-оральный (с пищевыми продуктами) и респираторный механизмы передачи возбудителя.

Сап встречается в странах Средиземноморья, Юго-Восточной Азии. В России существует опасность завоза инфекции из-за рубежа.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки глаз, носа, верхних дыхательных путей, травмированные кожные покровы. На месте проникновения возбудителя образуются папулы, которые затем превращаются в пустулы и язвы. Инфекционный процесс редко носит локальный характер — при сапе наблюдаются бактериемия, септицемия с образованием вторичных гнойных очагов в мышцах и внутренних органах. Инкубационный период составляет в среднем 1–5 дней. Заболевание протекает тяжело. Во внутренних органах формируются гранулемы и абсцессы. Острая форма сапа длится 7–14 дней и в 100% случаев заканчивается летально.

Иммунитет изучен плохо.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат отделяемое из носа, содержимое гнойных язв, мокрота или кровь, секционный материал после смерти больного. Исследование проводят только в специализированных лабораториях с соблюдением правил работы с возбудителями особо опасных инфекций. Применяют бактериоскопический (ориентировочный), бактериологический (выделение и идентификация возбудителя) и серологический (РСК, реакция агглютинации) методы. Кожно-аллергическая проба с маллеином (фильтратом бульонной культуры возбудителя) также позволяет подтвердить диагноз сапа.

Лечение. Применяют антибиотики — аминогликозиды, тетрациклины.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика включает тщательное соблюдение

правил индивидуальной защиты при уходе за больными животными и при работе с инфекционным материалом, а также ветеринарный надзор с целью выявления больных животных и инфицированных продуктов животного происхождения с обязательным их уничтожением.

Возбудитель мелиоидоза *Burkholderia pseudomallei*

Возбудитель мелиоидоза (ложного сапа) — *Burkholderia pseudomallei* — был выведен в 1912 г. английским врачом Р. Уайтмором в Бирме.

Биологические свойства. *Burkholderia pseudomallei* — мелкая подвижная грамотрицательная палочка. Окрашивается биполярно. Спор и капсул не имеет. Аэроб. Хорошо растет на простых питательных средах, образует кремовые или оранжевые, гладкие или шероховатые колонии. Растет медленно (около 72 ч). Подобно синегнойной палочке, может расти при 42 °С. Окисляет глюкозу, лактозу и некоторые другие углеводы. Имеет О- и Н-антигены. Имеет факторы патогенности — летальный и дерматонекротический токсины, ЛПС, протеазы и гемолизин.

Резистентность. *B. pseudomallei* довольно устойчива в окружающей среде: в отличие от возбудителя сапа сохраняет жизнеспособность при высушивании, в течение месяца сохраняется в моче и фекалиях, а также в трупах животных. Вместе с тем возбудитель довольно чувствителен к различным дезинфектантам.

Эпидемиология. Возбудитель мелиоидоза распространен в природе — его выделяют из образцов почвы, воды, на рисовых полях, с поверхности овощей и фруктов.

Мелиоидоз — зоонозное инфекционное заболевание, протекающее по типу септикопиемии. Источником инфекции являются различные сельскохозяйственные (свиньи, лошади, крупный и мелкий рогатый скот) и дикие животные, а также грызуны. Случаев заражения человека от человека не описано. Возбудитель попадает в организм человека через поврежденную кожу (контактный механизм), слизистые оболочки (респираторный и фекально-оральный механизмы). Не исключается также заражение через переносчиков (кровяной механизм, путь передачи инфекции трансмиссивный). Естественная восприимчивость людей невысокая.

Мелиоидоз — эндемичное заболевание, встречается преимущественно в странах Юго-Восточной Азии и Австралии.

Патогенез и клиническая картина. Патогенез мелиоидоза мало изучен. Из первичного очага возбудитель быстро попадает в кровь,

вызывая бурную интоксикацию. Оседая в различных внутренних органах, он вызывает возникновение множественных абсцессов.

Инкубационный период составляет в среднем 2–3 дня. Заболевание протекает остро, однако возможно и латентное течение. Болезнь в большинстве случаев заканчивается летально.

Иммунитет не изучен.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь, моча, мокрота, испражнения, рвотные массы, гной, секционный материал. Для постановки диагноза применяют бактериоскопический (обнаруживают биполярно окрашенные палочки), бактериологический (выделение и идентификация возбудителя), биологический (биопроба на мышах или морских свинках) и серологический (реакция агглютинации, РСК, РПГА) методы исследования.

Лечение. Применяют антибиотики и сульфаниламидные препараты.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Основные профилактические мероприятия сводятся к ветеринарному надзору и санитарно-разъяснительной работе в очагах возникновения болезни.

16.4. Палочки грамотрицательные анаэробные

16.4.1. Общая характеристика грамотрицательных бесспорных анаэробных бактерий

Таксономия. Грамотрицательные бесспорные анаэробные бактерии (ГОВАБ) представляют собой обширную группу анаэробных микробов, относящихся к различным таксонам, не образующих споры и способных удовлетворять свои энергетические потребности только при отсутствии кислорода (в пределах до 0,5–0,8% для строгих анаэробов и от 1 до 8% — для умеренных).

Основные представители, имеющие медицинское значение, относятся к семействам *Acidaminococcaceae* (ацидаминококки и вейллонеллы), *Bacteroidaceae* (бактероиды), *Prevotellaceae* (превотеллы), *Porphyromonadaceae* (порфиромонады), *Fusobacteriaceae* (фузобактерии), а также к *Desulfobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Succinivibrionaceae* и другим извитым формам (анаэробные вибрионы, спираиллы и трепонемы).

Классификация анаэробных бактерий базируется на принципах генотипической гомологии, позволяющей определить филогенетическое родство ГОБАБ.

Морфология ГОБАБ очень разнообразна. Они представлены тремя известными морфологическими группами: кокками, палочками и извитыми формами. Характерной чертой, затрудняющей диагностику, является полиморфизм в пределах одного рода и даже вида.

Многие ГОБАБ имеют жгутики. Спор не образуют. Имеют хорошо развитый адгезивный аппарат (разнообразные пили, микроворсинки и везикулы), позволяющий анаэробным бактериям колонизировать различные биотопы организма. Некоторые виды способны образовывать капсулу в организме человека, выполняющую адгезивную и протективную функции.

Физиология. Основная характеристика — отсутствие толерантности к кислороду ввиду недостаточности ферментных систем (каталаз, пероксидаз, супероксиддисмутаз), нейтрализующих токсичные продукты окислительного метаболизма (перекись водорода, гидроксильные радикалы, одноатомный кислород, супероксидные анионы). Однако у разных видов анаэробов этот признак варьирует. Так, многие ГОБАБ под действием кислорода начинают продуцировать индуцибельные супероксиддисмутазы, что является их важным преимуществом перед многими грамположительными анаэробами. Продукция каталаз широко варьирует у разных видов и не коррелирует с устойчивостью к кислороду. Пероксидазная активность не выявлена.

Микробиологическая диагностика. До настоящего времени морфология ГОБАБ и отношение к окраске по Граму являлись основой лабораторной диагностики. Однако недостатки такой систематики очевидны, поскольку размеры и форма клеток у анаэробных бактерий переменны не только в пределах рода, но и вида, а вариант и интенсивность окраски (впрочем, так же как и морфология) нередко зависят от возраста культуры и условий культивирования. Идентичные по морфологии и окраске по Граму анаэробы могут принадлежать не только к разным семействам и порядкам, но даже и к разным классам бактерий. Поэтому основными методами являются бактериологический с расширенной идентификацией по биохимическим свойствам, а также газовая хроматография (хемотаксономия) и ПЦР (генодиагностика).

Экология и патогенность для человека. К грамотрицательным палочковидным бактериям относятся представители 33 родов, объединенных в 16 семейств (включая и извитые формы), а кокковидным — 5 родов, объединенных в 2 семейства. Среди палочковидных ГОБАБ особое место занимают 5 родов (из 5 разных семейств), являющихся сульфатредуцирующими бактериями, у которых форма клеток варьирует от овальной до нитевидной.

Местом обитания большинства видов ГОБАБ являются ротовая полость, кишечник, мочеполовые пути. Они могут вызывать неспецифические воспалительные процессы разной локализации. Однако патогенность разных видов, так же как и генетическая восприимчивость человека к разным видам, существенно варьирует. Известно, что наиболее частыми возбудителями оппортунистической гнойной инфекции являются бактероиды, превотеллы, порфиромонады, фузобактерии и анаэробные спироиллы.

В последние годы установлена высокая инфективность и вирулентность у представителей ряда видов, колонизирующих полость рта, которые получили название *пародонтопатогенных*. К ним относятся, в частности, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*. Исследователи приходят к выводу, что эти бактерии являются патогенами и способны передаваться от человека к человеку. Носительство данных видов в человеческой популяции варьирует от 6–8 до 12%. Возможно, что аналогичные патогенные виды (которые в настоящее время считаются представителями нормальной флоры) существуют также и в других биотопах организма человека.

Ниже рассмотрены представители основных таксономических групп ГОБАБ, имеющих важное медицинское значение.

16.4.2. Вейллонеллы (род *Veillonella*)

Veillonella являются одним из доминирующих (количественно) обитателей полости рта и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Представляют собой облигатно-анаэробные грамотрицательные мелкие коккобактерии. Неподвижные, спор не образуют. В мазке из чистой культуры располагаются как сферические диплококки, скоплениями в виде гроздьев или короткими цепочками.

Изолированные колонии вейллонелл на лактат-агаре достигают 1–3 мм в диаметре, гладкие, выпуклые, чечевицеобразной или

ромбовидной формы, опалового или желто-белого цвета, мягкие по консистенции.

В полости рта встречаются представители двух видов: *V. parvula* и *V. alcalescens*. Они населяют слизистую оболочку полости рта, нёба, являются доминирующими в слюне и протоках слюнных желез.

Благодаря особенностям биохимической активности — вейллонеллы хорошо ферментируют уксусную, пировиноградную и молочную кислоты — играют важную роль в полости рта, нейтрализуя кислые продукты метаболизма других бактерий. Это позволяет рассматривать вейллонеллы как антагонистов кариесогенных стрептококков и важнейший фактор резистентности человека к кариесу зубов. Патогенная роль вейллонелл в развитии воспалительных процессов полости рта не доказана, хотя они нередко выделяются из гнойного экссудата в ассоциации с другими анаэробными бактериями.

16.4.3. Бактероиды (род *Bacteroides*), превотеллы (род *Prevotella*), порфиромонады (род *Porphyromonas*)

Bacteroides — группа грамотрицательных анаэробных бактерий, которых в настоящее время насчитывают свыше 30 видов, объединенных в три основных рода: *Prevotella*, *Porphyromonas* и собственно *Bacteroides*.

В полости рта встречаются пигментообразующие и непигментированные виды, относящиеся в основном к родам *Prevotella* (*P. melaninogenica*, *P. nigrescens*, *P. intermedia*, *P. heparinolytica*), *Porphyromonas* (*Porphyromonas gingivalis*). Такое деление основано на том, что из пародонтальных карманов и полости рта выделяют пигментообразующие виды. Бактерии данной группы *in vitro* продуцируют различные ферменты агрессии: коллагеназу, гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, гепариназу, IgA-, IgG-, IgM- протеазы, что позволяет рассматривать их как важнейших потенциальных возбудителей одонтогенной инфекции.

В бронхиальном дереве, урогенитальном тракте и особенно в толстой кишке типичными обитателями являются представители собственно рода *Bacteroides* — *Bacteroides fragilis*, *B. ruminicola*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*.

Бактероиды, как правило, являются доминирующей флорой в гнойном экссудате при абсцессах, флегмонах, остеомиелитах челюстно-лицевой области, содержимом пародонтального карма-

на при пародонтите и гингивите. К основным пародонтопатогенным видам относят *B. forsythus* (выделен в новый род — *Tannerella*), *Prevotella nigrescens*, *P. intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*. При инвазии в ткани пародонта они обычно окружены капсульным слоем.

16.4.4. Фузобактерии (род *Fusobacterium*), лептотрихии (род *Leptotrichia*)

Анаэробные неспорообразующие грамотрицательные с заостренным концом палочки. Они представляют собой парные палочки, что придает им вид веретена. *Fusobacterium* были впервые отмечены в 80-х годах XIX века при язвенном гингивите, а позже было обнаружено, что их присутствие связано с наличием спирохет при ангине Венсана. Первоначально в полости рта было выделено 2 вида *Fusobacterium*: *Fusobacterium nucleatum* и *Fusobacterium plauti*. Первые образуют полупрозрачные колонии на агаре, а вторые — серо-белые колонии.

В настоящее время выделяется несколько видов фузобактерий. *Fusobacterium nucleatum* может быть изолирован из верхних дыхательных путей, где он является самым распространенным видом. Увеличение числа *Fusobacterium nucleatum* в полости рта связывают с пародонтитом. При наличии спирохет *Fusobacterium nucleatum* быстро размножаются и занимают доминирующее положение в микрофлоре полости рта. Фузобактерии *F. nucleatum*, *F. necrophorum*, *F. mortiferum* продуцируют мощные гистолитические ферменты — гиалуронидазу, хондроитинсульфатазу, лейцитиназу, имеют эндотоксин.

Наряду с бактериоидами и пептострептококками считаются основными возбудителями разнообразных гнойно-воспалительных процессов в полости рта, абсцессов легких, мозга, печени, холецистита и перитонитов, включая быстро прогрессирующие формы (в ассоциации с извитыми микробами).

Ранее существовали проблемы относительно классифицирования лептотрихий, вызванные неправильным употреблением терминов (нередко их совершенно неправильно путали с сапрофитными бактериями водоемов — *Leptotrix*). Длительное время считалось, что этот род представлен одним видом — *Leptotrichia buccalis*. Согласно прежней классификации, его рассматривали как грамотрицательный микроорганизм, его структура и липополисахариды свойственны таким микроорганизмам. Характерно, что в различ-

ных исследованиях *Leptotrichia* описывалась как неразветвленные, неподвижные, неспорообразующие прямые или слегка изогнутые палочки, с одним или двумя заостренными концами в молодых культурах и, наоборот, в виде изогнутых, перекручивающихся нитей и цепочек в старых культурах. В культурах возраста менее 6 ч микроорганизмы показывают грамположительную реакцию, но к 24 ч реакция становится грамотрицательной. Хотя этот микроорганизм рассматривается как анаэробный, 5% CO₂ необходимо для изоляции и оптимального роста. Ферментирование углеводов подобно ферментированию углеводов гомоферментными лактобактериями полости рта. Как полагают, лептотрихии не способны вызывать серьезные заболевания и относятся к основным стабилизирующим видам. Поэтому нозологическая форма заболевания, известная в России как лептотрихиоз, на самом деле не имеет научного обоснования и должных доказательств.

16.5. Палочки спорообразующие грамположительные

16.5.1. Сибиреязвенные бациллы (род *Bacillus*)

Сибирская язва (*anthrax* — злокачественный карбункул) — острая антропозоонозная инфекционная болезнь, вызываемая *Bacillus anthracis*, которая характеризуется тяжелой интоксикацией, поражением кожи, лимфатических узлов и других органов и высокой летальностью.

Заболевание сибирской язвой известно с глубокой древности, со времен Гиппократ, Галена и Цельса заболевание известно под названием «священный огонь» или «персидский огонь». Болезнь впервые описана русским врачом С.С. Андриевским в 1786 г. во время эпидемии на Урале. Возбудитель сибирской язвы *Bacillus anthracis* выделен Р. Кохом в 1876 г. Относится к отделу *Firmicutes*, роду *Bacillus*, ко II группе патогенности.

Морфология. Сибиреязвенные бациллы — очень крупные (5–10×1–2 мкм) грамположительные палочки с обрубленными концами, в мазке из чистой культуры располагаются в виде длинных цепочек (стрептобациллы), слегка утолщенных на концах и образующих сочленения («бамбуковая трость»). Неподвижны. Образуют расположенные центрально споры, а также капсулу. В клиническом материале располагаются парами или короткими цепочками, окру-

женными общей капсулой. Капсулы образуются только у бактерий, выделенных из организма либо выращенных на питательной среде, содержащей животный белок (кровь, нативная сыворотка). Капсулы более устойчивы к действию гнилостной микрофлоры, чем бактериальные клетки, и в материале из гнилых трупов нередко можно обнаружить лишь пустые капсулы («тени» микробов). Для обнаружения капсул мазки окрашивают метиленовым синим Леффлера (клетки синие, капсулы малиново-красные). Споры сибиреязвенных бацилл овальной формы размером $0,8-1,0 \times 1,5$ мкм, располагаются центрально или субтерминально, не превышают диаметра клетки, сильно преломляют свет (могут быть выявлены в нативном виде при фазово-контрастной микроскопии). Спорообразование зависит от влажности, температуры ($12-42$ °С), наличия свободного кислорода, рН среды. Переход из бациллярной в спорную форму происходит при попадании микробов в окружающую среду. В живом организме и нескрытом трупе споры не образуются, что обусловлено поглощением свободного кислорода в процессе гниения. На питательных средах массовое появление спор наблюдается к концу первых суток культивирования.

Культуральные свойства. Аэробы. Хорошо растут на простых питательных средах, бактерии можно выращивать на сыром или вареном картофеле, настое соломы, экстрактах злаков и бобовых в диапазоне температур от 12 до 45 °С, температурный оптимум роста на плотной среде $35-37$ °С, на жидкой $32-33$ °С. Оптимум рН $7,2-8,6$. На жидких средах дают придонный рост в виде комочка ваты, не вызывая помутнения среды; на плотных средах образуют крупные, с неровными краями, шероховатые матовые колонии (R-форма). Под лупой колонии имеют коричневый бугристый центр и более светлую периферию, по краям окруженную светлой зернистой каймой, которая образована пучками нитей клеток. Напоминают гриву льва или голову медузы. На свернутой лошадиной сыворотке растут в виде гладких прозрачных S-форм колоний, тянущихся за петлей. R-форма патогенна для человека, S-форма авирулентна. На средах, содержащих $0,05-0,5$ ЕД/мл пенициллина, сибиреязвенные бациллы через $3-6$ ч роста образуют сферопласты, расположенные цепочкой и напоминающие в мазке жемчужное ожерелье (тест «жемчужное ожерелье»).

Биохимическая активность достаточно высокая: обладают выраженной сахаролитической, протеолитической и липолитической

активностью. Гидролизуют крахмал, образуют ацетилметилкарбинол. Выделяют желатиназу, в отличие от почвенных бацилл обладают слабой гемолитической, лецитиназной и фосфатазной активностью.

Антигенная структура. Содержит родовой соматический полисахаридный антиген и видовой белковый капсульный антиген. Образует белковый экзотоксин, обладающий антигенными свойствами. Капсульные антигены и экзотоксин кодируются плазмидами, потеря которых делает бактерии авирулентными. Капсульные антигены представлены полипептидами, соединенными с молекулами D-глутаминовой кислоты. По капсульным антигенам выделяют единственный серовар, антитела к капсульным антигенам не обладают протективным свойством. Соматический антиген представлен полисахаридами клеточной стенки, антитела к нему не обладают протективным свойством. Сибиреязвенный экзотоксин имеет сложную структуру и включает в себя протективный антиген.

Факторы патогенности. Патогенен для человека и многих животных (крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, дикие животные). Вирулентные штаммы в восприимчивом организме синтезируют большое количество капсульного вещества, обладающего выраженной антифагоцитарной активностью, и сложный экзотоксин, который представляет собой белковый комплекс, состоящий из вызывающего отек отечного фактора (проявляет эффект аденилатциклазы, повышает концентрацию цАМФ и вызывает отеки), протективного и летального компонентов (проявляет цитотоксический эффект и вызывает отек легких). Эти компоненты по отдельности не способны проявлять токсическое действие. Эти факторы в основном и определяют вирулентность возбудителя.

Экологическая ниша: крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, олени, буйволы, верблюды и свиньи.

Устойчивость в окружающей среде. Вегетативная форма неустойчива к факторам окружающей среды, однако споры чрезвычайно устойчивы и сохраняются в окружающей среде десятки лет (в воде до 10 лет, в почве до 30 лет), выдерживают кипячение и автоклавирование.

Чувствительность к антибиотикам. Сибиреязвенные бациллы чувствительны к пенициллину и другим антибиотикам.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Вегетативные формы чувствительны к действию обычно применяемых

антисептиков и дезинфектантов, споры устойчивы к обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам в обычных концентрациях. Спороцидным эффектом обладают активированные растворы хлорамина, горячего формальдегида, перекиси водорода.

Эпидемиология. Сибирская язва распространена повсеместно, особенно в районах с развитым животноводством. Источник инфекции — больные животные, чаще всего крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, олени, буйволы, верблюды и свиньи. Человек является биологическим тупиком. Как и для всех зоонозов, для сибирской язвы характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи. Человек заражается чаще всего контактным путем, реже алиментарно, аэрогенно и другими путями, при уходе за больными животными, убойе, переработке животного сырья, употреблении мяса и других животноводческих продуктов. Восприимчивость к возбудителю относительно невысокая.

Патогенез. Входными воротами возбудителя сибирской язвы в большинстве случаев являются поврежденная кожа, значительно реже — слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. В основе патогенеза лежит действие экзотоксина возбудителя, отдельные фракции которого вызывают коагуляцию белков, отек тканей, приводят к развитию токсико-инфекционного шока. На месте внедрения возбудителя в кожу развивается сибиреязвенный карбункул — очаг геморрагически-некротического воспаления глубоких слоев дермы на границе с подкожной клетчаткой, сопровождающийся отеком и деструкцией тканей, в центре очага — некроз кожи с образованием буро-черной корки (*anthrax* — уголь), сопровождающейся отеком. Возбудитель из входных ворот заносится макрофагами в регионарные лимфатические узлы, в которых развивается воспаление без серьезных нарушений барьерной функции, в силу чего генерализация процесса не наступает или наступает в относительно поздние сроки от начала воспалительного процесса. При вдыхании пылевых частиц, содержащих сибиреязвенные споры, макрофаги захватывают возбудителя со слизистой оболочки дыхательных путей и заносят в трахеобронхиальные лимфатические узлы, в которых развивается воспаление с исходом в тотальный некроз, способствующий гематогенной генерализации инфекции.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается стойкий перекрестный клеточно-гуморальный иммунитет, хотя отмечаются отдельные случаи повторного заболевания.

Клиническая картина. Продолжительность инкубационного периода сибирской язвы от нескольких часов до 12 дней, в среднем 2–3 дня. Клиническая картина обусловлена характером пораженных органов. Различают кожную, легочную и кишечную клинические формы сибирской язвы, которые могут закончиться сепсисом. Генерализованные формы в 100% случаев заканчиваются летально; при кожной форме летальность не превышает 5%.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат содержимое карбункула и пузырьков, мокрота, испражнения, кровь и моча. При патолого-анатомическом исследовании забирают кусочки органов или целые органы. По эпидемиологическим показаниям исследуют различные объекты внешней среды, а также шерсть и щетину животных. Все образцы помещают в герметичные сосуды и транспортируют закупоренными в опломбированных боксах или деревянных ящиках в лаборатории особо опасных инфекций (см. главу 15).

Микробиологическую диагностику проводят с соблюдением правил техники безопасности при особо опасных инфекциях. Для диагностики применяют все 5 методов микробиологической диагностики.

Первоначально из материала готовят мазки, которые окрашивают по Граму, а также по Романовскому–Гимзе и метиленовой синькой для выявления капсулы. Наличие в мазках крупных грамположительных стрептобацилл, окруженных капсулой, дает возможность поставить предварительный диагноз. Люминесцентная микроскопия применяется как дополнительный метод диагностики сибирской язвы, при этом сибирезвенные бациллы, обработанные люминесцирующей сывороткой, выглядят как палочки с ободком, светящиеся зеленоватым светом.

Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на МПА и МПБ, а также заражают лабораторных животных (белые мыши, морские свинки). Выделенную чистую культуру идентифицируют по следующим тестам: характер роста на МПА и МПБ, разжижение желатина в виде перевернутой елочки, отсутствие подвижности, по тесту «жемчужное ожерелье» и лизису сибирезвенным бактериофагом ВА-9 и «Саратов». Дополнительно определяют лецитиназную, фосфатазную и гемолитическую активность.

В биопробе патологический материал или испытываемую культуру вводят подкожно морским свинкам в паховую область, мышам в

корень хвоста. Наблюдение за животными продолжают в течение 10 дней. У павших животных исследуют печень, селезенку, лимфатические узлы, почки, кровь из полостей сердца, места введения исследуемого материала. О наличии возбудителя сибирской язвы свидетельствует типичная патолого-анатомическая картина у подопытных животных: отек в месте введения исследуемого материала, темная несвернувшаяся кровь, кровоизлияния в клетчатку, рыхлая селезенка и плотная красная печень. В мазках-отпечатках из органов и крови имеются грамположительные капсулированные палочки.

Серодиагностика проводится в тех случаях, когда не удается обнаружить возбудителя в материале. Для определения антител в сыворотке крови больного используют реакцию латексной агглютинации или РПГА с протективным сибиреязвенным антигеном. Сибиреязвенные антигены определяют в РИФ, ИФА, РСК, РНГА, РП в геле и реакции термопреципитации по Асколи. Реакция Асколи имеет большое значение, так как позволяет обнаружить возбудитель при отрицательных результатах бактериологического исследования. Наличие сибиреязвенного антигена в разложившемся или мумифицированном трупе животного, коже (свежей, сухой, выделанной) и изделиях из нее, шкурках, мехе, шерсти определяют с помощью реакции термопреципитации по Асколи. Однако для прижизненной диагностики она не дает серьезных преимуществ перед бактериологическим и серологическим методами.

Для ретроспективной диагностики при эпидемиологических исследованиях ставят кожные аллергические пробы с антраксином. Антраксин вводят внутрикожно в количестве 0,1 мл, результаты учитывают через 24–48 ч. Пробу считают положительной при наличии гиперемии диаметром более 16 мм и инфильтрата.

Лечение. Для лечения применяют антибиотики и сибиреязвенный иммуноглобулин. Для антибактериальной терапии препарат выбора — пенициллин, при его непереносимости — тетрациклин.

Профилактика проводится в направлении всех трех звеньев эпидемического процесса: мероприятия 1-й группы направлены на источник инфекции, мероприятия 2-й группы — на разрыв механизма и путей передачи и мероприятия 3-й группы — на восприимчивый коллектив. Для специфической профилактики применяется живая сибиреязвенная вакцина СТИ (Санитарно-технический институт). Вакцина получена Н.И. Гинсбургом и А.Л. Тамариным

в 1940 г. Иммунизацию проводят по эпидемиологическим показаниям и группам риска. Для экстренной профилактики назначают сибирезвездный иммуноглобулин. Неспецифическая профилактика такая же, как и при всех зоонозах, и сводится в основном к следующим санитарно-ветеринарным мероприятиям.

- Изоляция больных и подозрительных животных.
- Сжигание трупов погибших животных и зараженных объектов (подстилка, навоз).
- Обеззараживание мест содержания больных животных.
- Очистка водопоев.
- Осушение заболоченных участков (перепашивание, хлорирование).
- Организация скотомогильников. При невозможности сжигания трупов их хоронят на отдельных сухих и пустынных участках; глубина ямы должна быть не менее 2 м, труп кладут на толстый слой хлорной извести и засыпают ее сверху слоем до 10 см. Все мероприятия по захоронению следует проводить с соблюдением санитарных норм.
- Санитарный надзор за предприятиями, занятыми переработкой животного сырья. Все поступающее сырье проверяют в реакции термопреципитации по Асколи, меховые изделия изготавливают из сырья, давшего отрицательный результат в реакции термопреципитации по Асколи.

16.5.2. Споробразующие бактерии рода *Clostridium*

Еще в 1861 г. Л. Пастер показал, что процесс маслянокислого брожения вызывается бактериями, которым свойствен один совершенно необычный признак — рост при полном отсутствии кислорода.

Это явление Пастер назвал анаэробнозом, что означает жизнь при отсутствии воздуха. Годы Первой мировой войны стали годами интенсивного изучения анаэробных инфекций. В результате были изучены основные возбудители газовой гангрены, унифицирована и упрощена методика работы с ними.

Споробразующие анаэробы рода *Clostridium* принадлежат к семейству *Bacillaceae* и насчитывают свыше 150 видов. Эти бактерии при наличии благоприятных условий способны вызывать у человека газовую гангрену, столбняк, ботулизм, псевдомембранозный язвенный энтероколит, пищевые отравления и другие заболевания,

связанные с клостридиальным поражением различных органов и систем.

Споры округлой или овальной формы, располагаются в центре клетки субтерминально или терминально в зависимости от видовой принадлежности микроба (рис. 16.4). Поперечник споры обычно больше поперечника клетки, поэтому клетка, содержащая спору, выглядит раздутой и напоминает веретено

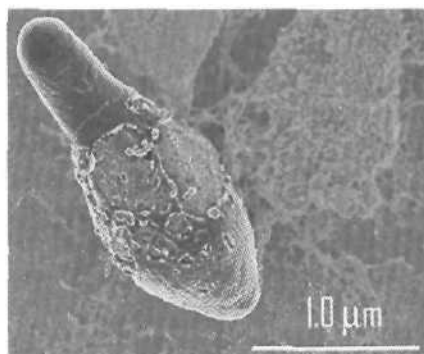


Рис. 16.4. *Clostridium botulinum*

(от лат. *clostridium* — веретено). Форма бактерий может сильно изменяться под влиянием различных факторов вплоть до появления клостридий в форме кокков, нитевидных бактерий и т.д. Все они, кроме *C. perfringens*, подвижны, перитрихи, имеют 15–20 жгутиков. *C. perfringens* в организме человека или животных может образовывать капсулы.

Патогенные клостридии — грамположительные палочки. Большинство патогенных клостридий способны продуцировать истинные экзотоксины очень большой силы. Например, ботулотоксин не имеет себе равных по силе среди природных биологических ядов.

Биохимические свойства патогенных клостридий различны. Некоторые виды отличаются очень высокой сахаролитической активностью, другие обладают большой протеолитической активностью. Есть патогенные клостридии, которые в биохимическом отношении малоактивны.

16.5.2.1. Возбудители газовой гангрены

Возбудителей газовой гангрены по степени патогенности принято делить на три группы. Первая группа включает наиболее патогенные виды, каждый из которых может вызывать газовую гангрену (*C. perfringens*, *C. novyi* и *C. septicum*). Во вторую группу входят клостридии, обладающие менее патогенными свойствами (*C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. sporogenes*, *C. fallax*). Каждый из них также способен самостоятельно вызывать газовую гангрену, но чаще при этом заболевании они встречаются в ассоциации с другими анаэробами. Третья группа представлена маловирулент-

ными клостридиями, не способными вызывать развитие газовой гангрены, однако, присоединяясь к возбудителям первой или второй группы, они существенно ухудшают течение болезни. К ним относятся *C. tertium*, *C. butyricum*, *C. sordellii* и некоторые другие. Газовая гангрена — полимикробное заболевание, в патогенезе которого важную роль играет и сопутствующая микрофлора (стафилококки, стрептококки, энтеробактерии и другие возбудители). Обнаружение патогенных клостридий в раневом отделяемом далеко не всегда свидетельствует о развитии соответствующего заболевания, поэтому правильный этиологический диагноз должен быть основан на совокупности клинических и микробиологических данных.

Клостридии обитают в почве и попадают в рану из внешней среды с инородными телами — пулями, осколками, обрывками одежды, занозами и т.д. Для заболевания характерны быстрое распространение болезненного отека мягких тканей с их разрушением, а также общая интоксикация пораженного организма. Очень часто в погибшей ткани накапливаются газообразные продукты, раневое отделяемое имеет зловонный запах.

Чаще всего газовая гангрена развивается после обширных и глубоких проникающих ранений мягких тканей. В мирное время это следствие автомобильной или железнодорожной катастрофы, травм на производстве, в сельском хозяйстве или в быту, внебольничных аборт, ожогов, обморожений, хирургических операций на желудочно-кишечном тракте, ампутаций, инъекций различных лекарственных препаратов и т.д.

C. perfringens — длинная грамположительная палочка (рис. 16.5). Имеет серовары А, В, С, D и F. В жидких питательных средах, приготовленных из гидролизатов мяса или казеина (рН 7,4), при 37–43 °С растет быстро (3–8 ч) с бурным газообразованием и изменением рН в кислую сторону. Смесь газов (водород, углекислый газ, аммиак, сероводород, летучие амины, альдегиды, кетоны), выделяющихся из больших объемов растущей культуры, в присутствии огня может дать взрыв. Существует три устойчивых варианта колоний *C. perfringens*: гладкий (S), слизистый (M) и шероховатый (R), однако при определенных условиях могут появляться колонии смешанного (O) варианта. Колонии, выросшие на поверхности кровяного агара, часто окружены одной или двумя зонами гемолиза и при выдерживании на воздухе приобретают зеленоватую окра-



Рис. 16.5. *Clostridium perfringens*

ску. Вокруг колоний, вырабатывающих α -токсин (лецитиназу), в желточном агаре образуется зона перламутрового преципитата.

Большинство штаммов обладает протеолитическими свойствами, медленно расплавляя свернутую сыворотку (вареные кусочки мяса) на 2–7-й день. Многие штаммы вырабатывают ферменты, расплавляющие через 24 ч 7% желатин. Характерной для *C. perfringens* является способность свертывать лакмусовое молоко с образованием сгустка кирпичного цвета и полным просветлением молочной сыворотки. Все штаммы сбраживают с образованием кислоты и газа глюкозу, галактозу, мальтозу, лактозу, левулезу, сахарозу и не ферментируют маннит и дульцит. Некоторые штаммы разлагают глицерин и инулин.

C. septicum — полиморфная грамположительная палочка с субтерминальными спорами. В зависимости от состава среды она может превращаться в короткие вздутые формы и длинные нити. Последние часто обнаруживаются в трупах животных на поверхности печени, прилегающей к диафрагме. Строгий анаэроб. На поверхности плотных питательных сред только через 48 ч образует блестящие полупрозрачные колонии диаметром до 4 мм с неровными бахромчатыми краями, имеет тенденцию к ползучему росту. Чаще образует R-форму колоний. В глубине 1% агара образует колонии диаметром 1–2 мм с уплотненным центром и радиально отходящими перепутанными нитями. В 2% агаре колонии имеют вид чечевиц, сердца и т.п., иногда с протуберанцами. На кровяном агаре узкая зона гемолиза появляется вокруг колонии только на 2–е сутки. Ферментирует с образованием кислоты глюкозу, мальтозу,

лактозу, галактозу, фруктозу, салицин и не разлагает глицерин и маннит, разжижает желатин и свертывает лакмусовое молоко с образованием кислоты и газа. Очень редко разлагает сахарозу. Не образует индол, не восстанавливает нитраты в нитриты и не вырабатывает большого количества сероводорода.

C. fallax — грамположительная прямая, иногда инкапсулированная палочка с закругленными концами, редко образующая овальные центральные или субтерминальные споры. Перитрих, подвижна в молодых культурах. Строгий анаэроб. На поверхности агара через 1–2 сут образует плоские прозрачные колонии с неровным краем диаметром 1–2 мм, которые затем становятся матовыми, с возвышением в центре. На агаре с кровью лошади вокруг колоний имеется узкая зона гемолиза. В глубине агара колонии напоминают мелкие чечевицы, иногда с выростами на краю. Ферментирует глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит, салицин, не разлагает крахмал и глицерин, не сбраживает молоко с образованием кислоты. Не образует сероводород, индол, не восстанавливает нитраты в нитриты. Выделяется из ран в 1–4% случаев.

C. sordellii — грамположительная палочка, образующая овальные, центральные и субтерминальные споры на обычных средах. Перитрих, подвижна в свежих культурах. Анаэроб нестрогий. На поверхности питательных сред через 1–2 сут образует слабовыпуклые серовато-белые колонии с неровным краем. На кровяном агаре (эритроциты лошади) колонии окружены узкой зоной гемолиза. В глубине агара колонии имеют форму чечевиц или сердца с выростами по краю.

Ферментирует мальтозу, глюкозу и фруктозу, не разлагает лактозу и сахарозу. Разжижает желатин и свернутую сыворотку, вырабатывает сероводород и индол.

Деление патогенных клостридий на варианты связано с их способностью вырабатывать различные по антигенным свойствам летальные и некротические токсины. Например, *C. perfringens* вырабатывает более десятка различных токсинов и ферментов (α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ).

В развитии типичной картины газовой гангрены наибольшую роль играет лецитиназа (α -токсин), которая обладает летальными, гемолитическими и дермонекротическими свойствами. Этот токсин вызывает не только местные изменения в мышечной ткани — коагуляционный и колликвационный некроз здоровой ткани

(рис. 16.6), но и тяжелую интоксикацию организма больного с выраженным нарушением кровообращения, гемолитической анемией, угнетением эритро- и лейкопоэза, поражением паренхиматозных органов и костного мозга. Некоторую роль в этом разрушительном процессе могут играть другие ферменты (коллагеназа — летальный и некротический фактор, гемолизин, гиалуронидаза, ДНКаза и др.).



Рис. 16.6. Некроз при газовой гангрене

Главные летальные и некротические факторы и токсины типов В, С, D, Е и F изучались главным образом в связи с энтеротоксемиями у человека и животных, а их роль в патогенезе газовой гангрены почти не исследовалась. Типы А и В образуют термолабильный летальный и некротический α -токсин. β -токсин в больших количествах выделяют типы D, в меньших — В (это некротический, гемолитический — лецитиназа С).

Помимо указанных токсинов и ферментов, описаны γ -гемолизин, который вырабатывает только штаммы типа А, δ -токсин, представляющий собой легкоокисляемый кислородом гемолизин, который обнаруживают у некоторых штаммов типа А, и некоторые других.

Особенностью является то, что тип С не вырабатывает ни один из вышеуказанных ферментов. Фильтраты токсигенных штаммов *C. septicum* содержат по крайней мере несколько активных субстанций, природа и химическая структура которых еще далеко не изучены.

Основной летальный, некротический и гемолитический фактор *C. septicum* — это кислородостабильный α -токсин. При внутривенном введении его мышам он вызывает быструю гибель животных с явлениями судорог и параличей. Этот фермент не относится к лецитиназам. Кроме α -токсина, штаммы *C. septicum* вырабатывают β -токсин (ДНКаза), γ -токсин (гиалуронидаза), кислородостабильный δ -гемолизин, имеющий общие антигены с θ -гемолизином *C. perfringens*.

Все 6 типов *C. perfringens* способны вызывать газовую гангрену у человека и животных в том случае, если возбудитель вырабатывает

лецитиназу. В экспериментальных условиях весьма чувствительны к заражению голуби, воробьи, тогда как другие животные (кролики, свинки, мыши и т.д.) более устойчивы к заражению. Типичную картину изменения тканей, вызываемых *C. perfringens*, можно получить при внутримышечной инъекции морской свинке 0,5 мл свежей культуры гладкой формы этого микроба. Смерть животного наступает в сроки от нескольких часов до нескольких суток.

C. fallax обнаружены при аппендиците, ранениях, хроническом артрите у людей и при гангрене скота. Свежие культуры, изолированные из ран, в первых генерациях бывают патогенными для мышей и морских свинок, однако вирулентность штаммов быстро теряется.

C. sordellii в эксперименте на животных способен вызвать заболевание, похожее на газовую гангрену, с подкожным желатинозным отеком, иногда розово-красного цвета. Смерть животных происходит обычно за счет действия летального токсина в течение 1–2 дней после введения культуры. Описаны случаи смертельных кишечных заболеваний у человека и рогатого скота.

Среди других клостридий, относительно часто изолируемых из ран, следует упомянуть *C. tertium*, *C. butyricum*, которые непатогенны для лабораторных животных, но могут оказывать некоторое влияние на течение газовой гангрены, находясь в ассоциациях с патогенными клостридиями.

Лечение заключается в обработке ран, раннем введении с профилактической целью поливалентной антитоксической очищенной концентрированной сыворотки по 10 тыс. МЕ. С лечебной целью эту дозу увеличивают в 5 раз (по 50 тыс. МЕ каждой сыворотки) и применяют антибиотики. Лечение только одной сывороткой в ряде случаев не дает нужного эффекта, в то время как комплексное применение антитоксической сыворотки антибиотиков сопровождается значительным снижением летальности.

16.5.2.2. Возбудитель столбняка *Clostridium tetani*

Столбняк (от греч. тетанус — оцепенение, судорога) — острое инфекционное заболевание с преобладанием симптомов токсикоза, проявляющееся судорогами поперечно-полосатых мышц вследствие поражения токсином двигательных клеток центральной нервной системы. Возбудитель столбняка обнаружен А. Николайером в 1884 г. в содержимом ран. Чистая культура была получена японским ученым С. Китазато в 1889 г.

Заболевание возникает в результате загрязнения ран почвой, содержащей споры столбнячной палочки. В естественных условиях столбняком поражаются человек и лошадь, однако восприимчивы и другие животные: козы, собаки, кошки, из лабораторных животных — морские свинки, мыши, кролики. Нечувствительны к столбнячному токсину птицы и холоднокровные животные. Однако при переохлаждении птиц и перегревании холоднокровных животных можно получить симптом столбняка и у них.

C. tetani — подвижная палочка с закругленными концами (рис. 16.7). Образует круглые терминальные споры, в результате чего приобретает вид барабанной палочки. Имеет перитрихально расположенные жгутики, хорошо окрашивается всеми анилиновыми красителями, грамположительна, хотя в старых культурах могут встречаться и грамотрицательные особи.

Возбудитель столбняка — строгий анаэроб, чрезвычайно чувствительный к кислороду. Хорошо растет в глубине жидких питательных сред, налитых в высокие пробирки, флаконы или бутылки при наличии в них редуцирующих веществ (глюкоза, кусочки печени или мышц, вата и др.). Питательные среды должны иметь нейтральную или слабокислую реакцию (рН 6,8–7,4). Жидкие среды после посева в них материала необходимо заливать слоем вазелинового масла, а перед посевом удалить из них кислород путем кипячения на водяной бане в течение 10–15 мин, после чего охлаждать до 40–50 °С. Оптимальной температурой при выращивании посевов является 35–37 °С.

На плотных питательных средах — кровяном или печеночном агаре — столбнячная палочка хорошо растет только при полном удалении кислорода. На чашках с кровяным агаром через 2–4 сут вырастают отдельные прозрачные или слегка сероватые колонии диаметром 2–5 мм с неровной зернистой поверхностью, края колонии шероховатые, ветвящиеся. Более старые колонии имеют желтоватый плотный центр и совершенно прозрачные бесцветные

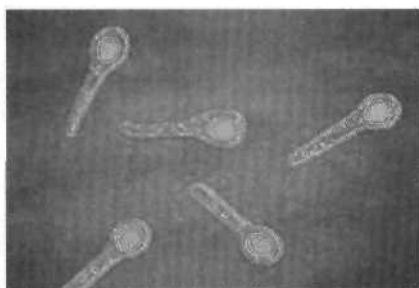


Рис. 16.7. Возбудитель столбняка *Clostridium tetani*

неровные ветвящиеся края. На кровяном агаре каждая колония окружена зоной гемолиза. При посеве в конденсационную жидкость скошенного агара в пробирках *C. tetani* растет в виде едва заметных нитевидных отростков, вползающих на поверхность агара. Эту особенность микроба можно использовать при выделении чистой культуры. При этом пробирки со скошенным агаром следует помещать в анаэрогат. В высоком столбике агара через 1–2 сут вырастают плотные колонии, напоминающие чечевичное зерно или диск (R-форма) либо пушинку с плотным центром (S-форма). В столбике желатина через 5–6 дней столбнячная палочка растет в виде елочки, желатин при этом разжижается.

C. tetani обладает слабыми протеолитическими свойствами: при выращивании в жидкой среде, содержащей кусочки печени или сваренного вкрутую яичного белка, их протеолиза не происходит даже через длительное время. Микроб не сбраживает моносахариды и многоатомные спирты. Только отдельные штаммы ферментируют глюкозу. Все штаммы медленно сбраживают молоко с образованием очень мелких хлопьев.

Наиболее характерной особенностью возбудителя столбняка является его способность продуцировать экзотоксины, которые и обуславливают специфику как патогенеза, так и клинической картины столбнячной инфекции. Столбнячный токсин состоит из двух фракций: нейротоксина, или тетаноспазмина, который действует на нервную систему, вызывая тоническое сокращение поперечно-полосатой мускулатуры и обуславливая специфический симптомокомплекс столбняка (рис. 16.8); тетаногемолизина, растворяющего эритроциты. Тетаноспазмин обнаруживают в культурах на 2–3-и сутки, а максимальное его накопление наблюдается на 5–7-е сутки. Он быстро разрушается при хранении в обычных лабораторных условиях под влиянием света и кислорода и при сравнительно невысокой температуре (55–56 °C), хорошо сохраняется в высушенном состоянии. Тетаногемолизин в культуре обнаруживается через 8–10 ч, максимальное его накопление заканчивается через 20–30 ч. Столбнячный нейротоксин состоит из 13 аминокислот и оказывает сильное токсическое действие: в 1 мл культуральной жидкости содержится от 100 тыс. до 1–4 млн смертельных доз для белых мышей массой 15–18 г. Количество минимальных летальных доз для морских свинок примерно в 8–10 раз меньше, чем для мышей. Столбнячный токсин не всасывается слизистыми обо-

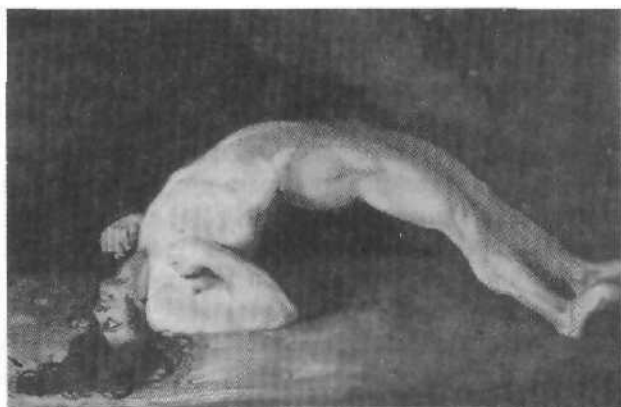


Рис. 16.8. Клиническая картина столбняка (Bell С., 1809)

лочками кишечника, поэтому не вызывает гибели животных при введении через рот.

Антигенная структура *C. tetani* неоднородна и определяется наличием термолабильных жгутиковых Н-антигенов и групповых соматических О-антигенов. По типовому Н-антигену выделяют 10 сероваров. Штаммы всех сероваров вырабатывают один и тот же специфический токсин, который полностью нейтрализуется противостолбнячной сывороткой, полученной при иммунизации животных токсином любого штамма.

Вегетативные формы возбудителя столбняка гибнут и обезвреживаются от действия всех применяющихся дезинфицирующих средств. Споры же обладают большей устойчивостью. Они длительно сохраняются при кипячении в течение 10–90 мин, а споры некоторых штаммов — через 1–3 ч, 5% раствор фенола вызывает их гибель через 8–10 ч, 1% раствор формалина — через 6 ч; действие прямого солнечного света споры выдерживают 3–5 сут.

Клиническая картина столбняка у мелких лабораторных животных развивается по типу так называемого восходящего столбняка. При введении токсина под кожу задней конечности мыши сначала обнаруживается явление местного столбняка — лапка мыши вытягивается и делается нестигаемой, хвост становится ригидным. Мышечный спазм затем распространяется на мускулатуру туловища с той стороны, с которой был введен токсин, и наступает искривление туловища. Позднее спазм распростра-

няется на всю мускулатуру, и животное погибает при явлениях общего столбняка.

У человека и крупных животных поражение мышц не связано с местом первичной локализации токсина и протекает по типу нисходящего столбняка. Процесс начинается с жевательных и мимических мышц лица, а затем распространяется на мышцы всего тела и нижних конечностей.

Источником заражения являются животные и человек, которые выделяют клостридии с испражнениями в почву. Споры клостридий столбняка обнаруживаются в почве в 50–60% исследованных проб, а в некоторых почвах — даже в 100% случаев. Особенно богата спорами унавоженная почва. Споры могут разноситься с пылью, проникать в жилище, попадать на верхнюю одежду, белье, обувь и другие объекты.

Около 2/3 заболевших — работники сельского хозяйства, более 1/3 — дети от 1 года до 15 лет. Больше половины заболеваний столбняком возникает в результате ранений нижних конечностей лопатой, гвоздем, стерней во время работы на огороде или в поле. У новорожденных возбудитель может проникать через пупочный канатик, у рожениц — через нарушенную слизистую оболочку матки.

Попавшие в рану микробы не всегда размножаются и не всегда вызывают заболевание. Заболевание возникает только в том случае, когда имеются условия для образования токсина — широкие рваные раны, содержащие сгустки и некрозы тканей. Инкубационный период при столбняке составляет от 3 дней до 1 мес, причем длительность его зависит главным образом от быстроты образования и количества токсина, а также от скорости его поступления в центральную нервную систему.

Первыми симптомами столбняка являются мышечные боли и напряженность мышц на месте ранения или травмы, затем наступают напряжение и тризм жевательных и мимических мышц лица. Лицо больного приобретает особый вид из-за так называемой сардонической улыбки. Постепенно нарастают ригидность, спазмы и судороги мышц грудной стенки, живота и конечностей (нисходящий столбняк). Все мышцы резко напряжены, тело вытягивается, становится совершенно прямым и неподвижным — отсюда и название «столбняк».

Наряду со спазмом мускулатуры развиваются судороги мышц, которые возникают при малейшем раздражении: легком стуке,

испытке света, дуновении ветра и т.д. Температура тела повышается до 39–42 °С. Смерть чаще всего наступает при явлениях асфиксии. Основные симптомы столбняка представляют собой прямое следствие поражения двигательных нервных центров, спинного и головного мозга. Столбнячный токсин поступает в центральную нервную систему по периферическим двигательным нервам, передвигаясь от места образования по осевым цилиндрам, периневральным и эндоневральным периферическим сосудам.

После перенесенного столбняка иммунитет непродолжителен, а его напряженность в полной мере соответствует наличию в крови антитоксина. При вакцинации и последующей ревакцинации удается создать довольно стойкий и напряженный иммунитет, сохраняющийся в течение многих лет.

Для профилактики столбняка применяют активную и пассивную иммунизацию. Активная иммунизация проводится очищенным концентрированным и адсорбированным столбнячным анатоксином. Сначала анатоксин вводят подкожно в дозе 0,5 мл двукратно с интервалами между прививками 30–40 дней. Через 10–12 мес применяют ревакцинацию в дозе 0,5 мл. В дальнейшем ревакцинацию проводят каждые 5–10 лет.

В настоящее время адсорбированный анатоксин вводят в ассоциации с другими антигенами в составе кишечечно-тифозных вакцин или с противокклюшной вакциной и дифтерийным анатоксином (АКДС). Полианатоксин сухой содержит анатоксины перфрингенс, оедематиенс, а также столбнячный и ботулинический типов А, В, Е. Высокий уровень иммунитета после прививок сохраняется в течение 3–5 лет. Если вакцинированный подвергается ранению, особенно при загрязнении ран, ему вводят ревакцинирующую дозу концентрированного анатоксина в количестве 0,5 мл.

При тяжелых ранениях и серьезных травмах одновременно с анатоксином в другой участок тела вводят противостолбнячную сыворотку в дозе 3 тыс. АЕ. Ее вводят также в тех случаях, когда нет данных о вакцинации пострадавшего. Однако следует иметь в виду, что серопротекция может дать эффект, если она применяется не позднее 12 ч после ранения. В целях профилактики осложнений применяют также антибиотики. Важное значение в профилактике и лечении столбняка имеет хирургическая обработка ран.

16.5.2.3. Возбудители ботулизма *Clostridium botulinum*

Термин «ботулизм» происходит от лат. *botulus* — колбаса (колбасное отравление). Это заболевание возникает в результате употребления в пищу продуктов (колбаса, рыбные и мясные консервы, ветчина и др.), загрязненных спорами возбудителя.

Впервые возбудитель был выделен бельгийским бактериологом Э. Ван Эрменгеном в 1896 г. из недоброкачественной ветчины и из трупов умерших в результате употребления этого продукта. Имеется 7 сероваров возбудителя (токсина), однако патогенными для человека следует считать только серовары А, В, Е и F.

C. botulinum — грамположительная палочка с закругленными концами размерами 4–8 мкм в длину и 0,6–0,8 мкм в поперечнике.

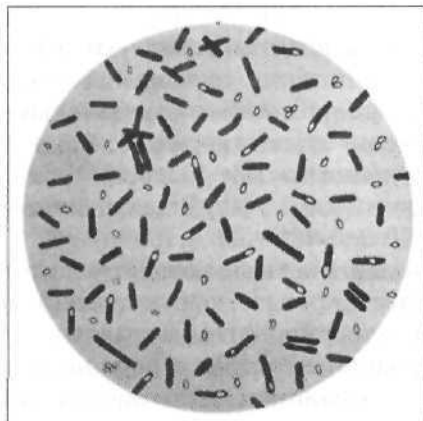


Рис. 16.9. Возбудитель ботулизма

Спора располагается субтерминально, отчего под микроскопом *C. botulinum* выглядит в форме теннисной ракетки (рис. 16.9). Перитрих, число жгутиков от 3 до 20. Строгий (облигатный) анаэроб. Температурный оптимум 35 °С. На среде Китта–Тароцци образует муть с последующим выпадением осадка, культура издает запах прогорклого масла. На кровяном агаре формируются колонии неправильной формы с отростками, окруженные зоной гемолиза. На желатине возбудители ботулизма образуют

круглые прозрачные колонии, окруженные зонами разжижения, в дальнейшем колонии становятся мутными с отростками в виде шипов.

Главный фактор патогенности *C. botulinum* — экзотоксин (один из самых сильных ядов, известных человечеству), поскольку в организме возбудитель практически не размножается. Смертельная доза для человека 1 мкг. Токсин состоит из двух субъединиц: одна отвечает за адсорбцию на рецепторах чувствительных клеток, другая — за проникновение внутрь путем эндоцитоза. Проникнув из кишечника в кровь, токсин поступает в периферические нервные

окончания, где блокирует слияние синаптических пузырьков с мембраной. Токсин термоллабилен и легко разрушается при кипячении.

Клинические проявления заболевания зависят от вида пищевого продукта, ставшего причиной отравления, и от резистентности макроорганизма. Начало клинической картины протекает по типу пищевой интоксикации, в дальнейшем поражаются бульбарные нервные образования, нарушается зрение, возникает асфиксия. Летальность при ботулизме может достигать 60%. При попадании *C. botulinum* в рану возникает раневой ботулизм, который проявляется по типу пищевой интоксикации. Различают также ботулизм новорожденных, когда возбудитель проникает через пупочный канатик.

Постинфекционный иммунитет отсутствует. Для специфической профилактики лиц повышенного риска заражения используют экспериментальный препарат *Botox™*. Антибиотики неэффективны.

Для идентификации токсина используют классическую реакцию нейтрализации на мышах и РНГА с антительным диагностиком (РОНГА) и ИФА. Методы выделения культур *C. botulinum* принципиально сходны с таковыми при выделении других патогенных клостридий. Бактериологическая диагностика клостридиозов изложена в материалах диска.

16.5.2.4. Возбудители псевдомембранного колита (*Clostridium difficile*)

C. difficile. Является этиологическим фактором псевдомембранного колита, который возникает на фоне лечения антибиотиками. Возможны случаи и внутрибольничного заражения.

C. difficile обитает в толстой кишке у 3% людей, в почве, сточных водах. Нерациональное применение антибиотиков вызывает подавление микрофлоры кишечника, приводя к избыточному размножению *C. difficile*, которые обладают природной устойчивостью к широкому спектру антибиотиков.

C. difficile продуцирует два типа токсинов. Токсин А, обладая энтеротоксичностью, является причиной развития диареи. Токсин В — цитотоксин, вызывающий воспаление тканей в кишечнике.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются фекалии. Проводят бактериологическое исследование, выделяя возбудителя в чистую культуру; а также определяют наличие токсинов А и В в фекалиях методом ИФА.

Для лечения используют ванкомицин. Специфическая профилактика отсутствует, неспецифическая профилактика сводится к проведению рациональной антибиотикотерапии и предупреждению развития дисбактериоза кишечника.

16.6. Палочки грамположительные правильной формы

16.6.1. Лактобациллы (род *Lactobacillus*)

См. главу 4.2.

16.6.2. Листерии (род *Listeria*)

Листерии — бактерии, вызывающие инфекционную болезнь листериоз. Листерии получили свое название в честь шотландского хирурга Д. Листера.

По современной классификации листерии относятся к типу *Firmicutes*, классу *Bacilli*, роду *Listeria*, который включает в себя несколько видов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеет вид *Listeria monocytogenes*, впервые описанный в 1911 г. М. Хамфесом.

Морфология. Листерии — мелкие грамположительные палочки размером $0,5-2 \times 0,4-0,5$ мкм, обладающие плеоморфностью. В мазках из чистой культуры располагаются под углом друг к другу, формируя структуры, напоминающие иероглифы. Подвижные, спор не образуют, могут образовывать капсулу.

Культуральные свойства. Являясь микроаэрофилами, хорошо растут на кровяном агаре в атмосфере 5% CO_2 , образуя мелкие полупрозрачные колонии, окруженные зоной гемолиза; могут размножаться и на простом агаре. Некоторые штаммы образуют желтый или красноватый пигмент. Температура культивирования 37 °С.

Физиология. Листерии могут ферментировать глюкозу и некоторые другие сахара с образованием кислоты. Сероводород и индол не продуцируют, желатин не разжижают. Каталазоположительны.

Антигенная структура. Листерии обладают О и Н антигенами. Установлено 7 сероваров *L. monocytogenes*.

Факторы патогенности. Листерии являются факультативными внутриклеточными паразитами. Они способны вызывать незавершенный фагоцитоз, причем они могут захватываться как профессиональными фагоцитами, так и непрофессиональными — клетка-

ми эндотелия, эпителиальными клетками, М-клетками кишечника, гепатоцитами, нейронами, в которых микроб реплицируется в цитозоле, освобождаясь из фагосомы. Этот процесс обеспечивают следующие факторы патогенности:

- связанный с клеткой белок интерналин и внеклеточный главный белок обеспечивают проникновение в эпителиальные и эндотелиальные клетки, а также поглощение микроба фагоцитами;
- листериолизин, являющийся ферментом металлопротеазой, разрушает мембраны фагосомы;
- поверхностный белок Act A, участвующий в полимеризации актина, обеспечивая передвижение бактерий по цитоплазме и проникновение бактерий в соседнюю клетку;
- фосфолипазы С разрушают клеточные мембраны, вызывая лизис фагосомы, способствуя репликации листерий в цитоплазме клетки хозяина и позволяя микробу распространяться по тканям организма;
- гемолизин вызывает гемолиз эритроцитов;
- лецитиназа обеспечивает выживание и размножение листерий в процессе внутриклеточной инфекции.

Все факторы патогенности контролируются генами, расположенными на островке патогенности, экспрессия которого блокируется ауторепрессором, накапливающимся в процессе роста и размножения бактерий. Удаление ауторепрессора из среды с помощью адсорбентов приводит к индукции экспрессии факторов патогенности: листериолизина, фосфолипаз, лецитиназы. Вышеописанное явление используется для идентификации вида *L. monocytogenes* от непатогенных для человека листерий методом неспецифической индукции лецитиназной активности путем добавления в питательную среду активированного угля.

Благодаря действию факторов патогенности, микроб преодолевает барьеры кишечника. Попав в кровяное русло, возбудитель способен к транслокации, поражая преимущественно клетки нервной ткани мозга и плаценту.

Распространение в природе. *L. monocytogenes* широко распространен в природе. Микроб является сапронозом, способным к свободному существованию в почве, воде, где он может находиться в симбиотических связях с простейшими или в некультивируемом состоянии. Способность находиться в почве и воде в некультиви-

руемом состоянии приводит к формированию эндемических очагов инфекции. Установлено, что *L. monocytogenes* способна заражать через корневую систему растения, делая их инфицированными.

Многие животные, а также птицы заражаются листериями через инфицированную воду и корма. У большинства диких животных листериоз протекает доброкачественно. При этом инфицированные листериями животные выделяют возбудитель с испражнениями и мочой, контаминируя окружающую среду.

Эпидемиология. Листерии хорошо переносят низкие температуры, замораживание, высушивание. В молоке и мясе при температуре 4 °С не только не гибнут, но и размножаются. Чувствительны к дезинфицирующим веществам и кипячению.

Человек заражается в основном алиментарным путем через инфицированные овощи, некипяченое молоко, сыры и другие молочные продукты, недостаточно термически обработанное мясо, а также через зараженную воду.

Возможны контактный путь заражения при уходе за больными животными и воздушно-пылевой при вдыхании инфицированной пыли. Заражение человека от человека не установлено. Возможно заражение плода от больной матери трансплацентарно и во время родов.

Патогенез. Листерииоз — инфекция, характеризующаяся поражением мононуклеарных фагоцитов и различными вариантами течения.

Из входных ворот листерии распространяются лимфогенным и гематогенным путями. Диссеминация во внутренние органы (центральную нервную систему, миндалины, печень, селезенку, легкие, лимфоузлы) приводит к размножению в них листерий с образованием некротических узелков — листериом, представляющих собой скопление пораженных клеток соответствующего органа, мононуклеарных фагоцитов и возбудителя. Образование листериом в тканях нервной системы обуславливает картину менингита, энцефалита и менингоэнцефалита. Транслокация микроба по организму наступает при дефиците Т-клеточного иммунитета. Поэтому системное заболевание с развитием, как правило, менингоэнцефалита наблюдается у иммунодефицитных лиц и новорожденных.

У беременных гранулемы образуются в плаценте, отсюда возбудитель попадает в плод, вызывая внутриутробную инфекцию и перинатальный врожденный листериоз. Врожденный листери-

оз характеризуется образованием листериом в печени, селезенке, центральной нервной системе и заканчивается гибелью плода и спонтанным абортom, преждевременными родами, аномалиями развития плода.

При заражении плода во время родов процесс затрагивает центральную нервную систему и характеризуется развитием менингита у новорожденного в течение первых 3 нед жизни, который в 54–90% случаев заканчивается летально.

Иммунитет. У переболевших в сыворотке крови образуются антитела, которые не обладают протективной активностью.

Наибольшее значение имеет клеточный иммунный ответ, который сопровождается аллергизацией организма.

Диагностика. Используют бактериологический, серологический методы, аллергическую пробу и ПЦР. Материалом для исследования при бактериологическом методе служат ликвор, кровь, пунктат лимфоузлов, слизь из носоглотки, отделяемое влагалища, околоплодные воды, плацента, трупный материал, из которых выделяют чистую культуру возбудителя. В этих материалах листерии можно обнаружить с помощью ПЦР.

Для серологической диагностики используют РСК, РПГА, ИФА, исследуя нарастание титра антител в парных сыворотках или определяя наличие IgM.

Профилактика неспецифическая. Молоко и мясо животных в очагах инфекции можно употреблять только после термической обработки. Беременных следует переводить на работу, где исключен контакт с животными.

Лечение антибиотиками.

16.7. Палочки грамположительные неправильной формы, ветвящиеся

16.7.1. Коринебактерии (род *Corynebacterium*)

Данные микроорганизмы относятся к роду *Corynebacterium*, который включает более 60 видов. Они представляют собой грамположительные прямые или слегка изогнутые, неправильной формы тонкие палочки с заостренными или иногда булавовидными концами размером 0,3–0,8×1,5–8,0 мкм. В микропрепаратах коринебактерии располагаются поодиночке или парами, часто V-образной конфигурации либо стопками в виде частокола из нескольких па-

раллельно лежащих клеток. Внутри клеток, как правило, образуются метакроминовые гранулы полиметафосфата (зерна волютина). Коринебактерии неподвижны, спор не образуют, некислотоустойчивые. Факультативные анаэробы при культивировании обычно нуждаются в богатых питательных средах, таких, как сывороточная или кровяная среда. Хемоорганотрофы с метаболизмом бродильного типа, каталазоположительные. Широко распространены на растениях; у животных и человека они преимущественно являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Типовой вид *Corynebacterium diphtheriae* является патогенным для человека.

16.7.1.1. Возбудитель дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*

Дифтерия — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, передающееся преимущественно воздушно-капельным путем, характеризующееся местным фибринозным воспалением преимущественно зева и носа, а также явлениями общей интоксикации и поражением сердечно-сосудистой, нервной и выделительной систем. Название заболевания происходит от греческого слова *diphthera* — пленка, перепонка, кожа, что обусловлено клиническими проявлениями данного заболевания.

Таксономическое положение возбудителя. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacterium*, виду *C. diphtheriae*. Название микроба происходит от греческих слов *koryne* — булава и *bacteria* — палочка, что связано с его морфологическими особенностями, а также греческого слова *diphthera*. Возбудитель дифтерии впервые был описан Э. Клебсом в 1883 г. Позднее, в 1884 г., Ф. Леффлер выделил чистую культуру коринебактерий дифтерии.

Тинкториальные и морфологические свойства. *C. diphtheriae* — прямые или слегка изогнутые тонкие грамположительные неподвижные полиморфные палочки с заостренными или булавовидными концами размером 0,3–0,8×1,5–8,0 мкм. Спор и капсул не образуют. Они утолщены на концах за счет наличия зерен волютина (зерен Бабеша–Эрнста), что придает им вид булавки или булавки. Зерна волютина воспринимают анилиновые красители более интенсивно, чем цитоплазма клетки. Вследствие метакромазии они приобретают необычный цвет. Зерна волютина выявляют

при окраске препаратов по Леффлеру метиленовым синим, а также при окраске по Нейссеру. При люминесцентной микроскопии они окрашиваются корифосфином в оранжево-красный цвет, в то время как тела бактерий окрашиваются в желто-зеленый цвет. При окраске по Граму зерна волютинна не выявляются.

Дифтерийная палочка не обладает кислотоустойчивостью. Она имеет микрокапсулу с входящим в ее состав корд-фактором. В состав клеточной стенки входит большое количество липидов, в том числе неокислостойчивые коринеформные миколовые кислоты.

Для *C. diphtheriae* характерен полиморфизм размеров и формы. В мазках возбудители дифтерии располагаются под углом, напоминая латинские буквы L, X, V, Y или растопыренные пальцы рук. Эта особенность, связанная со способом деления клетки, отличает возбудителей дифтерии от других коринебактерий, которые в микропрепаратах чаще располагаются в виде частокола из нескольких параллельно лежащих клеток, зерен волютинна не имеют или содержат их в большом количестве.

Культуральные свойства. Возбудитель дифтерии относится к факультативным анаэробам, в отличие от коринеформных бактерий, являющихся облигатными аэробами, культивируется при 37 °С. Требователен к условиям культивирования. В отличие от коринеформных бактерий, *C. diphtheriae* на простых питательных средах не растет. Для первичного посева материала используют дифференциально-диагностические среды, содержащие гемолизированную кровь (барана, лошади и др.) и 0,03–0,04% теллурита калия или натрия, которые подавляют рост сопутствующей микрофлоры (среду Клауберга), на которых *C. diphtheriae* образуют колонии черного или черно-серого цвета в течение 24–48 ч. В качестве элективных сред для накопления чистой культуры используют агар с добавлением 10% нормальной лошадиной сыворотки (элективная среда Ру) или свернутую кровяную сыворотку с добавлением сахарного бульона (элективная среда Ру–Леффлера). На элективных средах возбудитель дифтерии опережает в росте банальную микрофлору, и через 8–14 ч вырастает в виде изолированных точечных, выпуклых желтовато-кремовых колоний с гладкой или слегка зернистой поверхностью.

Биохимические свойства. Возбудитель дифтерии обладает высокой ферментативной активностью. Все штаммы *C. diphtheriae* ферментируют глюкозу и мальтозу с образованием кислоты и не разлагают сахарозу, не продуцируют уреазу и не образуют индол.

Отсутствие способности ферментировать сахарозу и разлагать мочевины (отрицательная проба Закса, цвет бульона с мочевиной и феноловым красным не изменяется) является важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим *C. diphtheriae* от сходных микроорганизмов.

Другим важным дифференциально-диагностическим признаком является способность *C. diphtheriae* продуцировать фермент цистиназу (цистинсульфатгидразу), расщепляющую цистин или цистеин до сероводорода, который, реагируя с уксуснокислым свинцом, вызывает почернение столбика сывороточного агара в результате образования в нем сернистого свинца (положительная проба Пизу).

Вид *C. diphtheriae* по культурально-биохимическим свойствам можно подразделить на 4 биовара: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *helfanti*, что важно с эпидемиологической точки зрения. В связи с тем что наиболее стабильным дифференцирующим признаком является тест на крахмал, по этому показателю в практических лабораториях все возбудители дифтерии делятся на два биовара: *gravis* (тяжелый) и *mitis* (облегченный). Все штаммы, не ферментирующие крахмал, относятся к биовару *mitis*, а ферментирующие крахмал — к биовару *gravis*.

На дифференциально-диагностических кровяных теллуриновых средах бактерии биовара *gravis* образуют сухие, матовые, размером 2–3 мм (крупные) плоские серовато-черные колонии, приподнятые в центре. Периферия колоний светлая с радиальной исчерченностью и изрезанным, волнистым краем (R-форма колоний). Такие колонии напоминают цветок маргаритку. На жидкой среде данные микроорганизмы образуют пленку на поверхности, а также крошковидный или крупнозернистый осадок. Жидкость остается прозрачной.

Бактерии биовара *mitis* образуют мелкие (1–2 мм) гладкие блестящие черные полупрозрачные колонии с ровными краями (S-формы колоний), окруженные зоной гемолиза. На жидкой среде они дают равномерное помутнение и порошкообразный осадок.

Вид *C. diphtheriae* подразделяется также на серовары, фаговары и корициновары, что не нашло широкого применения для их эпидемиологического маркирования. Наиболее перспективным является генотипирование, что используется эпидемиологами для

выявления эпидемических штаммов и связи между инфицированными людьми.

Факторы патогенности. Основными факторами патогенности возбудителей дифтерии являются поверхностные структуры липидной и белковой природы, к которым относятся корд-фактор, вместе с К-антигенами и коринеформными некислоустойчивыми миколовыми кислотами, входящий в состав микрокапсулы, ферменты и токсины. Поверхностные структуры способствуют адгезии микробов в месте входных ворот инфекции, препятствуют фагоцитозу бактерий, оказывают токсическое воздействие на клетки макроорганизма, разрушают митохондрии.

C. diphtheriae образуют ферменты агрессии и инвазии: нейраминидазу и N-ацетилнейраминатлиазу, гиалуронидазу, а также гемолизин и дермонекротоксин.

Нейраминидаза и N-ацетилнейраминатлиаза действуют на эстафетной основе. Нейраминидаза является фактором распространения, способствуя отщеплению от поверхностных рецепторов клеток сиаловых кислот. Это модифицирует клеточную поверхность, подготавливая ее рецепторы для прикрепления дифтерийного токсина. Лиаза расщепляет N-ацетилнейраминую кислоту на пируват, который стимулирует рост *C. diphtheriae*, и N-ацетилманнозамин.

Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани. Одним из последствий ее действия являются повышение проницаемости кровеносных сосудов и выход плазмы за их пределы, что ведет к отеку окружающих тканей.

Дермонекротоксин вызывает некроз клеток в месте локализации возбудителя. Вышедший за пределы сосудов фибриноген плазмы, контактируя с тромбокиназой некротизированных клеток макроорганизма, превращается в фибрин, что и является сущностью дифтеритического воспаления. Находясь внутри дифтеритической пленки, *C. diphtheriae* находят отличную защиту от действия эффекторов иммунной системы макроорганизма. Размножаясь, они образуют в большом количестве основной фактор патогенности — дифтерийный гистотоксин.

Дифтерийный гистотоксин синтезируется в виде единой полипептидной цепи (протоксина), который активируется под действием протеолитических ферментов, что ведет к образованию А-В-фрагментов токсина. Фрагмент В отвечает за специфическое взаимодействие с ганглиозидными рецепторами клетки и

участвует в образовании транспортного канала для фрагмента А. Активированный фрагмент А отвечает за токсичность. Внутри пораженных клеток фрагмент А обладает ферментативной АДФ-рибозилтрансферазной активностью. Его мишень — фактор элонгации EF-2 (трансфераза 2), необходимый для построения пептидных цепей на рибосомах эукариотической клетки. Блокада фермента ведет к нарушению синтеза белка на стадии элонгации и гибели клеток в результате некроза. Дифтерийный гистотоксин обладает специфичностью действия, поражая клетки сердечно-сосудистой, нервной систем, почек и надпочечников.

Способность к продукции дифтерийного гистотоксина детерминирована *tox*-геном, локализованным в ДНК лизогенного фага. Заболевание вызывают только токсигенные штаммы *S. diphtheriae*. Нетоксигенные штаммы не вызывают дифтерии, хотя способны длительно персистировать в респираторном тракте человека.

Из лабораторных животных к дифтерийному гистотоксину чувствительны морские свинки, кролики, обезьяны. Определение токсигенности *S. diphtheriae* проводят также на куриных эмбрионах и культурах клеток.

Устойчивость в окружающей среде. Благодаря наличию липидов *S. diphtheriae* обладают значительной устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. В каплях слюны, прилипших к стенкам стакана, на ручках дверей и детских игрушках они могут сохраняться до 15 дней. Выживаемость их на предметах окружающей среды может достигать 5,5 мес и не сопровождается утратой или снижением вирулентности. Данные микроорганизмы размножаются в молоке. Это имеет эпидемиологическое значение. К числу неблагоприятных факторов, действующих на *S. diphtheriae*, относятся прямые солнечные лучи, высокая температура и химические агенты. При кипячении *S. diphtheriae* погибают в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода — через 3 мин, в 5% карболовой кислоте и 50–60% спирте — через 1 мин.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления заболевания. Дифтерия — это антропонозное заболевание. Источником инфекции являются больные и носители токсигенных штаммов *S. diphtheriae*. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Не исключены контактно-бытовой и алиментарный пути передачи инфекции. Наиболее восприимчивы к данному заболеванию дети ясельного и школьного возраста. Среди взрослых к профессио-

нальной группе повышенного риска относятся работники общественного питания и торговли, школ, детских дошкольных и медицинских учреждений.

Патогенез и клинические проявления заболевания. Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки ротоглотки (нёбные миндалины и окружающие их ткани), носа, гортани, трахеи, а также слизистые оболочки глаз и половых органов, поврежденные кожные покровы, раневая или ожоговая поверхность, опрелости, незажившая пупочная ранка. Наиболее часто встречается дифтерия ротоглотки (90—95%), чему способствуют воздушно-капельный путь передачи, тропизм микробов к слизистой оболочке и барьерная функция лимфоидного глоточного кольца.

Инкубационный период при дифтерии от 2 до 10 дней. Дифтерия относится к токсинемическим инфекциям, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а основные клинические проявления заболевания связаны с действием белкового бактериального токсина.

Начальным этапом инфекционного процесса являются адгезия микроба в месте входных ворот инфекции за счет поверхностных структур бактериальной клетки (корд-фактор и миколовые кислоты) и их колонизация. Размножаясь в месте входных ворот инфекции, *C. diphtheriae* образует дифтерийный гистотоксин, который оказывает местное воздействие на клетки тканей, а также поступает в кровь, что ведет к возникновению токсинемии. При наличии антитоксического иммунитета процесс может ограничиться легкой формой заболевания или формированием бактерионосительства.

В области входных ворот инфекции развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся некрозом эпителиальных клеток, отеком, выходом фибриногена из сосудистого русла в окружающие ткани и превращением его в фибрин под действием тромбиназы, освободившейся при некрозе эпителиальных клеток. Это ведет к образованию налетов белого цвета с сероватым или желтоватым оттенком, содержащих большое количество микробов, продуцирующих токсин. Фибринозная пленка — характерный признак дифтерии. Фибринозное воспаление при дифтерии может быть дифтеритическим или крупозным.

Дифтеритическое воспаление возникает на слизистых оболочках с многослойным плоским эпителием, все клетки которого прочно связаны как между собой, так и с подлежащей соединительноткан-

ной основой. Фибринозная пленка плотно спаяна с подлежащей тканью и не снимается тампоном при осмотре. При попытке снять ее слизистая оболочка кровоточит.

При дифтерии ротоглотки, помимо изменения небных миндалин, отмечаются отек окружающих мягких тканей и увеличение региональных лимфатических узлов. Патологический процесс может распространяться как в вышележащие отделы, поражая слизистую оболочку носа и среднего уха, так и в нижележащие отделы.

Крупозное воспаление возникает при локализации патологического процесса в нижних дыхательных путях, где слизистые оболочки содержат железы, выделяющие слизь и покрытые однослойным цилиндрическим эпителием. Здесь фибринозная пленка располагается поверхностно и легко отделяется от подлежащих тканей. В связи с легкостью отторжения поврежденных тканей, содержащих микробы, токсические формы дифтерии при таких поражениях не возникают. Такие больные часто откашливают целые слепки из различных отделов дыхательных путей. При распространении процесса из ротоглотки вниз по дыхательным путям в виде нисходящего крупа (от шотландского *croak* — карканье) крупозное воспаление последовательно захватывает трахею и бронхиальное дерево до его мельчайших разветвлений, что ведет к развитию асфиксии.

Локализация процесса при дифтерии определяется входными воротами инфекции. Возможны возникновение дифтерии носа, гортани, трахеи, глаз, уха, половых органов у девочек, дифтерии кожи и ран. При одновременном поражении двух органов и более диагностируется комбинированная форма дифтерии. Наиболее тяжело протекает гипертоксическая форма дифтерии, которая может привести к смерти в течение первых суток. В благоприятных случаях заболевание заканчивается полным выздоровлением.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется длительный и напряженный гуморальный антитоксический иммунитет. В отличие от него, антибактериальный иммунитет при дифтерии ненапряженный и серовароспецифичный. Наличие антитоксического иммунитета не препятствует формированию носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Микробиологическая диагностика. Основным является бактериологический метод. При наличии клинических симптомов заболевания выделение токсигенных штаммов *C. diphtheriae* является

абсолютным подтверждением диагноза дифтерии, а при их отсутствии свидетельствует о бактерионосительстве. Бактериологическому исследованию в обязательном порядке подвергаются все больные с острыми воспалительными явлениями в носоглотке, а также больные с подозрением на дифтерию. Материалом для исследования служат слизь и пленки из очагов воспаления, а также секрет из очагов патологического процесса. Сбор материала необходимо проводить в течение 3–4 ч (не позже 12 ч) с момента обращения больного. Для взятия материала используют сухие ватные тампоны, если посев будет проведен не позднее 2–3 ч после сбора материала. При транспортировке на дальние расстояния можно использовать тампоны, предварительно смоченные 5% раствором глицерина. При исследовании на дифтерию во всех случаях, в том числе и при экстрафарингеальной локализации, материал для исследования берут отдельными тампонами одновременно из зева и носа, а при необходимости и из других мест локализации воспаления. Посев делают отдельно на поверхность одной из рекомендованных инструкцией сред. Бактериологическая лаборатория через 48 ч выдает ответ об отсутствии в анализах *C. diphtheriae* или при наличии положительных результатов исследования на токсигенность (не более 6 колоний) и пробы на цистиназу выдает ответ о выделении токсигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Для оценки антитоксического иммунитета у отдельных лиц или всего коллектива, дифференциации заболевания дифтерией от других заболеваний применяют серологические методы диагностики. Для этого применяют РНГА (РПГА) с антигенным эритроцитарным диагностикумом и ИФА. Защитный титр антител в РНГА равен 1:40. РНГА применяют также для обнаружения антибактериальных антител в острый период заболевания, на содержание которых не влияет применение антитоксической сыворотки в лечебных целях.

Для ускоренного обнаружения дифтерийного токсина как в бактериальных культурах, так и в биологических жидкостях (сыворотка крови) применяют РНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом и ИФА.

Из молекулярно-генетических методов исследования применяют ПЦР, что позволяет определять *tox*-ген в минимально короткие сроки (4–5 ч). Для установления источников и путей распространения дифтерийной инфекции, слежения за структурой популя-

ции возбудителя и прогнозирования эпидемиологического процесса используют риботипирование.

Лечение и профилактика дифтерии. Дифтерия — это токсинемическая инфекция. Поэтому в целях нейтрализации дифтерийного гистотоксина применяют специфическую противодифтерийную лошадиную сыворотку. Специфическое лечение противодифтерийной сывороткой начинают немедленно при клиническом подозрении на дифтерию, так как антитела не нейтрализуют токсин, проникший в ткани. Для предотвращения возможных аллергических реакций перед введением сыворотки обязательно ставят кожную пробу с лошадиной сывороткой в разведении 1:100 для определения чувствительности больного к белкам сыворотки лошади. Введение сыворотки после 3-го дня болезни считается поздним. Помимо лошадиной сыворотки, для лечения применяют иммуноглобулин человека противодифтерийный для внутривенного введения. Разработана лечебная противодифтерийная вакцина «Кодивак». Она представляет собой дезинтегра́т дифтерийных палочек.

Одновременно с введением антитоксической противодифтерийной сыворотки больным необходимо назначать этиотропную антибиотикотерапию. При лечении бактерионосителей необходимо проводить стимуляцию антибактериального иммунитета.

Для специфической профилактики дифтерии применяют дифтерийный анатоксин, который входит в состав ассоциированных вакцин: адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС-вакцина), адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина (АДС-анатоксин), адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина с уменьшенным содержанием антигенов (АДС-М-анатоксин и его французский аналог Имовакс Д. Т. Адюльт), адсорбированного дифтерийного анатоксина с уменьшенным содержанием антигена (АД-М-анатоксин) и др.

Базисный иммунитет создается у детей согласно календарю прививок полноценными в антигенном отношении препаратами (АКДС, АДС, тетракок и др.). Для ревакцинации детей старше 6 лет, подростков и взрослых применяют препараты с уменьшенным содержанием антигена: АДС-М-анатоксин или его французский аналог Имовакс Д. Т. Адюльт, а также трехкомпонентный препарат Бубо-М, состоящий из АДС-М-анатоксина и *HbsAg*. Уменьшение количества дифтерийного анатоксина обусловле-

но предупреждением развития побочных реакций, которые могут иногда появляться при повторном введении препаратов.

Дифтерия относится к контролируемым инфекциям, но только 95% охват населения прививками гарантирует эффективность вакцинации. Если у привитых лиц и возникает заболевание, то, как правило, оно протекает легко. В любом очаге дифтерии необходимо проводить экстренный контроль состояния иммунитета, и выявленные восприимчивые к этой инфекции лица должны быть незамедлительно вакцинированы (защитный титр в РНГА 1:40 и выше).

16.7.1.2. Коринеформные бактерии

Некоторые виды коринебактерий — непатогенные в норме обитатели кожи человека или патогенные для животных, тоже могут вызвать заболевания у людей, но преимущественно у лиц с нарушениями иммунитета. Такие микроорганизмы называют коринеформными бактериями или дифтероидами.

C. pseudodiphthericum (*C. hoffmani*) — является постоянным нормальным обитателем зева и носа человека; образует прямые короткие клетки, часто без зерен волютинина, располагающиеся в виде «частокола»; биохимически инертны, но обладают уреазой. *C. pseudodiphthericum* редко выделяют от больных из мокроты при трахеобронхитах и из легочных абсцессов.

C. ulcerans является патогеном крупного рогатого скота, продуцирует токсин и вызывает маститы у коров, но в редких случаях является причиной дифтериеподобных заболеваний у человека. По своим морфологическим свойствам представляет собой овоидные клетки, беспорядочно расположенные в мазках. Биохимически близок с *C. diphtheriae gravis*.

C. xerosis относится к сапрофитным микроорганизмам человека, населяет слизистые оболочки верхних дыхательных путей и связанных с ними полостей. Выделяется при конъюнктивитах и гнойно-септических поражениях.

C. pseudotuberculosis — поражает людей в редких случаях, в основном при соприкосновении с овцами и козами, вызывая септические лимфадениты.

C. jeikeium — входит в состав нормальной флоры кожи, паховой и подмышечной области, но считается и возбудителем гнойно-септических заболеваний, эндокардитов, пневмоний, менингита у больных с иммунодефицитными состояниями.

16.7.2. Микобактерии (семейство *Mycobacteriaceae*)

Микобактерии относятся к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium* (от греч. *myses* — гриб и *bacteria* — палочка), в состав которого входит более 160 видов микобактерий. Это полиморфные микроорганизмы, образующие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2–0,7×1–10 мкм, иногда ветвящиеся; возможно образование нитей наподобие мицелия, легко распадающихся на палочки или кокки. Родовой признак микобактерий — кислото-, спирто- и щелочустойчивость, что обусловлено наличием большого количества липидов в клеточной стенке. Они плохо воспринимают анилиновые красители, по Граму окрашиваются с трудом, обычно слабограмположительны. Неподвижные, спор и капсул не образуют, аэробы и хемоорганотрофы. Растут медленно или очень медленно. Каталазо- и арилсульфатазоположительные, устойчивы к лизоциму.

Все микобактерии разделяют на патогенные для человека и условно-патогенные. Классификация проводится двумя способами: по скорости и оптимальной температуре роста, способности к образованию пигмента; по клинически значимым комплексам, которые объединяют виды микобактерий с одинаковой клинической значимостью. Для идентификации видов внутри групп и комплексов используют биологические, биохимические и молекулярные методы исследования.

Данные микроорганизмы являются возбудителями микобактериальных заболеваний: туберкулеза, лепры, язвы Бурули и микобактериозов.

16.7.2.1. Возбудители туберкулеза

Туберкулез (от лат. *tuberculum* — бугорок) — первично-хроническое заболевание человека и животных, сопровождающееся поражением различных органов и систем (органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, центральной нервной системы). Основу патологического процесса составляет образование специфических гранулем (от лат. *granulum* — зернышко и греч. *oma* — обозначающего окончание в названии опухолей), представляющих собой воспалительную реакцию тканей, имеющую вид узелка или бугорка.

Бактериальная природа туберкулеза установлена в 1882 г. Р. Кохом. В 1911 г. Р. Кох за открытие возбудителя туберкулеза был удостоен Нобелевской премии.

В настоящее время в мире зарегистрировано 30 млн больных активным туберкулезом, ежегодно выявляется 10 млн новых случаев заболевания, каждый год 3 млн человек умирают от туберкулеза.

Таксономия. Вызывающие туберкулез виды микобактерий объединены в комплекс *Mycobacterium tuberculosis*, включающий *M. tuberculosis* — человеческий вид, *M. bovis* — бычий вид, *M. africanum* — промежуточный вид, *Mycobacterium bovis* BCG, *M. microti* и *M. canettii*. *M. tuberculosis* вызывает туберкулез у человека в 92% случаев, *M. bovis* — в 5% случаев, *M. africanum* — в 3% случаев. *M. microti* является вариантом *M. tuberculosis*, адаптированным к организму мышей-полевков. *M. canettii* — вариант *M. tuberculosis*, образующих гладкие колонии. Они считаются непатогенными для человека, однако могут обнаруживаться при инфекциях у лиц с иммунодефицитами.

Морфология и тинкториальные свойства. Особенности культивирования. Возбудители туберкулеза характеризуются выраженным *полиморфизмом*. Они имеют форму длинных, тонких (*M. tuberculosis*, *M. africanum*) или более коротких толстых (*M. bovis*) прямых или слегка изогнутых палочек с гомогенной или зернистой цитоплазмой, содержащей от 2 до 12 зерен различной величины, состоящих из липидов или метафосфатов и играющих важную роль в клеточном метаболизме бактерий. Зернистость у *M. bovis* менее выражена. Грамположительны, неподвижны, спор не образуют.

Клеточная стенка микобактерий имеет сложное строение. Первичный каркас клеточной стенки образуют перекрестно связанные *пептидогликаны*. Его дублирует слой *арабиногалактанов*, формирующий полисахаридную строму клетки, характеризующуюся относительно постоянным составом. Он имеет точки связывания с пептидогликаном, а также миколовыми кислотами и их производными. Наружные слои представлены в основном липидами и имеют меняющийся химический состав. *Миколовые кислоты* присутствуют в виде свободных сульфолипидов и корд-фактора, благодаря которому они растут в виде кос или жгутов. Уникальность миколовых кислот делает их мишенью для химиопрепаратов. Поверхностный слой гликолипидов называют *микозидами*. Это видоспецифические соединения, определяющие антигенные свойства микобактерий. Подобно корд-фактору и сульфолипидам они токсичны и вызывают образование гранулем. Важным компонентом клеточной стенки является *липоарабиноманан*. Он закорен на

плазматической мембране, пронизывает клеточную стенку и выходит на ее поверхность. Его терминальные фрагменты, а именно маннозные радикалы, подавляют активацию Т-лимфоцитов, что ведет к нарушению иммунного ответа на микобактерии. Клеточная мембрана и слои клеточной стенки пронизаны каналами или порами, обеспечивающими транспорт веществ.

Из-за большого количества липидов в клеточной стенке, содержащих миколовую кислоту, они плохо воспринимают анилиновые красители. Для их выявления применяют окраску кислото-, спирто- и щелочустойчивых бактерий по Цилю—Нельсену, в основу которой положен принцип термокислотного протравливания. В препаратах микобактерии обнаруживаются в виде ярко-красных кислотоустойчивых палочек, расположенных поодиночке или небольшими скоплениями из 2–3 клеток в виде римской цифры пять.

Полиморфизм возбудителей туберкулеза проявляется в образовании различных морфоваров: фильтрующихся и ультрамелких, зернистых и кокковидных, нитевидных, а также L-форм бактерий, которые обладают низкой метаболической активностью и длительно персистируют в макроорганизме внутриклеточно в макрофагах. Они нечувствительны к противотуберкулезным препаратам. Реверсия этих дремлющих форм в вирулентные бациллярные формы ведет к возникновению рецидивов и обострению заболевания.

M. tuberculosis относится к строгим аэробам. Они размножаются крайне медленно, требовательны к питательным средам, глицеринозависимые. Им нужны факторы роста: витамины группы В, аспаргиновая и глутаминовая аминокислоты. Стимулятором их роста является лецитин. Для подавления токсического действия образуемых в процессе метаболизма жирных кислот к средам добавляют активированный уголь, сыворотки животных и альбумин. Для подавления роста сопутствующей микрофлоры к средам добавляют красители (малахитовый зеленый) и антибиотики, не действующие на микобактерии. Оптимальная температура культивирования 37–38 °С. Наилучший рост отмечается при рН 6,8–7,2. На плотных средах рост отмечается на 15–20-й день в виде светлокремового, белого или бледно-желтого чешуйчатого налета с неровными краями (R-форма колоний), который по мере роста принимает бородавчатый вид, напоминая цветную капусту. На жидких средах через 5–7 дней дает рост в виде толстой твердой сухой бугристо-морщинистой пленки кремового цвета (цвет слоновой

кости). К *M. tuberculosis* наибольшей восприимчивостью обладают морские свинки. *M. bovis* — микроаэрофилы, растут на средах медленнее, чем *M. tuberculosis*, пируватзависимые. При росте на плотных средах на 21–60-й день образуют мелкие шаровидные влажные, почти прозрачные колонии серовато-белого цвета (S-форма колоний). При культивировании на жидких средах сначала растут в глубине среды, образуя в последующем тонкую влажную пленку на поверхности среды. Высокопатогенны для кроликов.

M. africanum малопатогенны для человека, выделяются от больных туберкулезом людей в тропической Африке.

Для культивирования возбудителей туберкулеза, определения чувствительности к антибиотикам и выделения чистой культуры ВОЗ рекомендует использовать среду Левенштейна–Йенсена и среду Финна 2 в качестве стандартных сред.

При внутриклеточном размножении, а также при росте на жидких питательных средах и микрокультивировании на стеклах в жидкой среде (метод микрокультур Прайса) через 48–72 ч у вирулентных штаммов выявляется корд-фактор (от англ. *cord* — жгут, веревка), благодаря которому микобактерии склеиваются и растут в виде переплетенных девичьих кос или жгутов. Корд-фактор — это гликолипид, состоящий из трегалозы и димиколата, относится к факторам патогенности микобактерий. Авирулентные штаммы возбудителей туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии при микрокультивировании не образуют корд-фактора и растут беспорядочно. В отличие от возбудителей туберкулеза, растущих в культуре клеток *HeLa* в виде кос, условно-патогенные микобактерии дают ветвистый рост, а сапрофитные не размножаются.

Биохимические свойства. В отличие от нетуберкулезных микобактерий, у возбудителей туберкулеза каталаза термолабильна (инактивируется при 68 °С в течение 30 мин).

Дифференциация *M. bovis*, *M. tuberculosis* от нетуберкулезных микобактерий проводится также по способности образовывать в большом количестве никотиновую кислоту (ниацин), которая накапливается в жидкой питательной среде и дает с раствором цианида калия и хлорамином Б ярко-желтое окрашивание (ниациновая проба Конно).

Дифференциация *M. tuberculosis* от *M. bovis* осуществляется по способности *M. tuberculosis* редуцировать нитраты в нитриты (положительный нитратредуктазный тест).

Химический состав, антигенная структура и факторы патогенности.

Основными химическими компонентами микобактерий являются белки (туберкулопротеины), углеводы и липиды. К ним образуются антифосфатидные, антипротеиновые и антиполисахаридные антитела, определение которых свидетельствует об активности инфекционного процесса и имеет прогностическое значение. Туберкулопротеины составляют 56% сухой массы вещества микробной клетки. Они являются основными носителями антигенных свойств микобактерий, высокотоксичны, вызывают развитие реакции гиперчувствительности IV типа. На долю полисахаридов приходится 15% сухой массы вещества микобактерий. Это родоспецифические гаптены. В отличие от других бактерий, на долю липидов приходится от 10 до 60% сухой массы вещества микобактерий. Вирулентные микобактерии содержат липидов больше, чем кислотоустойчивые сапрофиты. Миколовая кислота, входящая в состав липидных комплексов и находящаяся в соединении с высокомолекулярным спиртом фтиоциролом, обуславливает кислото-, спирто- и щелочустойчивость данных микроорганизмов.

Основные патогенные свойства возбудителей туберкулеза обусловлены прямым или иммунологически опосредованным действием липидов и их комплексов с туберкулопротеинами и полисахаридами.

Эти медленно размножающиеся, «бронированные» микробы поражают долгоживущие клетки — макрофаги. Они обладают способностью подавлять фагоцитоз. Микроб чаще всего выбирает макрофаги легких, обладающих низкой микробоцидной активностью. Проникновение микобактерий в макрофаги не сопровождается активацией последних вследствие особенности строения клеточной стенки микобактерии. Это ведет к тому, что фагоцитоз не сопровождается образованием перекисных радикалов кислорода и азота и носит неагрессивный характер. Проникнув внутрь макрофага, микобактерии включают механизмы (продукцию аммония, синтез сульфоллипидов), препятствующие образованию фаголизосомы. Если все же фаголизосома образовалась, то микобактерии благодаря мощной клеточной стенке, аммонию, сульфоллипидам, а также ферментам с каталазной и пероксидазной активностью подавляют кислородозависимую и кислородонезависимую киллерную активность макрофагов. Используя железосодержащие соединения макрофагов для своих ферментных систем, микобактерии блокируют

иммуноспецифические функции макрофагов (снижение антиген-представляющей функции, ослабление чувствительности к активирующим сигналам Т-лимфоцитов). Миколовые арабинолипидные кислоты вызывают апоптоз макрофага, поражая его митохондрии, что приводит к энергетическому голоду макрофага.

Устойчивость в окружающей среде. Благодаря наличию липидов микобактерии обладают гидрофобной клеточной стенкой, что делает их более устойчивыми в окружающей среде к действию неблагоприятных факторов, чем другие неспорообразующие бактерии. Высушивание мало влияет на их жизнеспособность в патологическом материале (мокроте и др.). Возбудитель сохраняет свою жизнеспособность в сухом состоянии до 3 лет. Возбудители туберкулеза устойчивы к органическим и неорганическим кислотам, щелочам, многим окислителям и некоторым антисептикам, губительно действующим на другие патогенные бактерии. Они устойчивы к действию спиртов и ацетона. Облученная солнечным светом культура микроорганизмов погибает в течение 1,5 ч, а под воздействием УФ-лучей — через 2–3 мин, поэтому распространение инфекции редко происходит вне помещения в дневное время, а наиболее действенными мерами, позволяющими снизить степень инфицированности того или иного помещения, являются адекватная вентиляция и воздействие УФ-лучей. При кипячении они погибают через 5 мин, а при пастеризации — в течение 30 мин. Для дезинфекции используют активированные растворы хлорамина и хлорной извести, вызывающие гибель возбудителей туберкулеза в течение 3–5 ч.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина туберкулеза. Росту заболеваемости туберкулезом способствуют неблагоприятные социально-экономические факторы, а также высокая выживаемость микобактерий в окружающей среде и широкое распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам и химиопрепаратам, а также лекарственно-зависимых форм возбудителей туберкулеза («штаммы-убийцы»). Они могут длительно персистировать в макроорганизме и реактивироваться через неограниченное время.

Эпидемический процесс при туберкулезе характеризуется наличием двух форм — антропонозной и зоонозной. Основным источником инфекции является больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микробы в окружающую среду с мокротой.

Больные сельскохозяйственные животные, главным образом крупный рогатый скот, верблюды, свиньи, козы и овцы, а также люди, страдающие внелегочными формами заболевания и выделяющие возбудителей туберкулеза с мочой и калом, играют второстепенную роль.

Основной механизм заражения при туберкулезе аэрогенный с соответствующими ему воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями передачи инфекции. Входными воротами при этом могут быть слизистая оболочка полости рта, миндалины, бронхи и легкие. Реже заражение туберкулезом может происходить пищевым путем при употреблении термически не обработанных мясомолочных продуктов, что особенно характерно для заболеваний, вызванных *M. bovis*, чаще поражающих детей. При этом кислотоустойчивость микобактерий способствует преодолению такого барьера неспецифической защиты макроорганизма, как повышенная кислотность желудка. Возможен контактный путь передачи инфекции от больных туберкулезом через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки при использовании инфицированной одежды больных, игрушек, книг, посуды и других предметов. Известны случаи заражения людей при уходе за больными животными. Трансплацентарный путь передачи возможен, но, как правило, не реализуется вследствие тромбоза кровеносных сосудов плаценты в местах поражения. Внутриутробное заражение плода может происходить не только через пупочную вену и плаценту, но и при заглатывании амниотической жидкости, содержащей микобактерии.

Несмотря на высокую инфицированность людей возбудителями туберкулеза, лишь у 10% из них развивается первичный туберкулез, что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию. У остальных лиц первичная туберкулезная инфекция протекает без клинических признаков, проявляясь лишь в виде туберкулиновых проб.

Инкубационный период длится от 3–8 нед до 1 года и более (до 40 лет). Возбудитель в течение длительного времени сохраняется в дремлющем состоянии в фагоцитирующих клетках регионарных лимфатических узлов, прежде чем развитие фазы логарифмического роста и размножения возбудителя не приведет к возникновению болезни. В развитии заболевания выделяют первичный туберкулез, диссеминированный и вторичный туберкулез, который, как правило, является следствием активации старых эндогенных оча-

гов. Развитие вторичного туберкулеза возможно также в результате нового экзогенного заражения возбудителями туберкулеза (суперинфекция) в результате тесного контакта с больным, что вполне вероятно при неблагоприятных социально-экономических условиях. Первичный туберкулез выявляется у ранее неинфицированных людей и характеризуется выраженными токсико-аллергическими осложнениями и некротическими изменениями в тканях, возникающими на фоне высокой чувствительности макроорганизма к возбудителям туберкулеза. Для него характерна гематогенная диссеминация. Вторичный туберкулез возникает в иммунном организме у ранее инфицированных людей, поэтому процесс локализуется, как правило, в каком-либо одном органе. Для него нехарактерна гематогенная диссеминация.

При первичном попадании возбудителей туберкулеза в легкие или другие органы ранее не инфицированного макроорганизма макрофаги поглощают микобактерии и переносят их в регионарные лимфатические узлы, где они долго сохраняются, так как фагоцитоз носит незавершенный характер. В результате бактериемии возбудители туберкулеза разносятся по макроорганизму, что ведет к сенсibilизации тканей и органов. В ряде случаев данный процесс может сопровождаться развитием первичной туберкулезной интоксикации у детей и подростков.

При попадании больших доз высоковирулентного микроба в месте входных ворот инфекции (органы дыхания и другие органы) или в местах, куда они проникают через лимфу и кровь, происходит развитие специфического туберкулезного воспаления. Воспаление сопровождается образованием первичного туберкулезного комплекса (ПТК), состоящего из первичного аффекта или воспалительного очага (в легких это пневмонический очаг под плеврой), воспаленных лимфатических сосудов (лимфангит), идущих от первичного аффекта, и пораженных региональных лимфатических узлов (лимфаденит). Первоначально может формироваться не только ПТК, как считали ранее, но и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, плеврит, туберкулома, очаговый процесс. Из ПТК может происходить бронхогенная, лимфогенная, а также гематогенная диссеминация микобактерий с образованием очагов в других органах и тканях (диссеминированный легочный и внелегочный туберкулез). Распространение микобактерий на соседние ткани может происходить также по контакту. В последую-

щем происходит заживление очага, воспаление рассасывается, а некротические массы уплотняются и обызвествляются вследствие отложения солей кальция (происходит образование петрификата). Образуются очаги Гона (*A. Chon*), окруженные соединительнотканной капсулой. При формировании очага Гона происходит морфологическая трансформация микобактерий в L-формы, длительно сохраняющиеся в макроорганизме. При снижении резистентности макроорганизма происходит активация данных очагов, сопровождающаяся трансформацией L-форм в высоковирулентные палочковидные формы, что ведет к активации процесса и развитию вторичного туберкулеза.

В основе специфической воспалительной реакции при туберкулезе лежит реакция гиперчувствительности IV типа, сопровождающаяся образованием эпителиоидно-клеточных гранулем. Гранулемы состоят из очага казеозного некроза в центре, содержащего микобактерии и окруженного эпителиоидными и гигантскими клетками Пирогова—Лангханса, образовавшимися из гистиоцитов и макрофагов при их пролиферации. Таким образом, гранулема — это специфическая реакция макроорганизма, направленная на ограничение распространения микроба по организму.

Клинические проявления туберкулеза разнообразны. Различают три клинические формы заболевания: первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков, туберкулез органов дыхания, туберкулез других органов и систем. Чаще всего возникает туберкулез органов дыхания (легких и внутригрудных лимфатических узлов). Он проявляется субфебрильной температурой тела, кашлем с мокротой, кровохарканьем, одышкой и другими симптомами. Симптомов, характерных только для туберкулеза, нет.

Противотуберкулезный иммунитет формируется в ответ на проникновение в организм микобактерий в процессе инфекции или вакцинации и носит нестерильный, инфекционный характер, что обусловлено длительной персистенцией L-форм бактерий в макроорганизме. Он проявляется через 4–8 нед после попадания микробов в макроорганизм. Решающую роль играют клеточные факторы иммунитета. Исход заболевания определяется активностью Т-хелперов, которые активируют фагоцитарную активность макрофагов и активность Т-киллеров. Интенсивное размножение микобактерий ведет к гибели фагоцитирующих клеток и активации супрессоров, что вызывает развитие вторичного иммунодефицита и иммунной толерантности.

Необходимо помнить, что, несмотря на клиническое или рентгенологическое выздоровление, с микробиологических позиций выздоровления от туберкулеза не происходит.

Микробиологическая диагностика. Основными или обязательными методами микробиологической диагностики туберкулеза являются бактериоскопическое и бактериологическое исследования, биологическая проба, а также туберкулинодиагностика. Материалом для исследования служат мокрота, промывные воды бронхов и желудка, плевральная и цереброспинальная жидкости, моча, менструальная кровь, асцитическая жидкость, а также кусочки тканей и органов, взятые на исследование во время операции или биопсии. Чаще всего исследуют мокроту. Обнаружение в патологическом материале возбудителей туберкулеза является прямым доказательством активности инфекционного процесса.

Бактериоскопическое исследование заключается в многократном проведении прямой микроскопии мазков из исследуемого материала, окрашенных по Цилю—Нельсену. В препаратах можно обнаружить единичные микроорганизмы, если в 1 мл мокроты их содержится не менее 100 000 бактериальных клеток. При получении отрицательных результатов прибегают к методам обогащения материала: флотации и гомогенизации. Широкое распространение получил высокочувствительный метод люминесцентной микроскопии, основанный на способности липидов микобактерий воспринимать люминесцентные красители и светиться при облучении УФ-лучами. Бактериоскопическое исследование относится к ориентировочным методам исследования, так как не позволяет определить видовую принадлежность микобактерий, и должно сочетаться с другими методами диагностики.

Бактериологическое исследование более чувствительно, чем бактериоскопическое. Метод позволяет выявить возбудителей туберкулеза при наличии в исследуемом материале всего нескольких десятков жизнеспособных микроорганизмов. Помимо определения видовой принадлежности выделенной чистой культуры микобактерий, обязательно определяют чувствительность микобактерий к антибиотикам. Недостатком метода является его длительность (3–8 нед).

В качестве ускоренных методов бактериологической диагностики применяют: метод микрокультур (метод Прайса), а также полностью автоматизированные методы, основанные на радиоме-

трическом или флюорометрическом определении накопившегося в процессе размножения микобактерий CO_2 или убывании используемого бактериями O_2 . Данные способы предназначены также для определения чувствительности к антибиотикам.

Биологическая проба позволяет обнаружить от 1 до 5 микробных клеток в исследуемом материале. Метод имеет большое значение при исследовании одноразового материала (кусочки тканей и органов, взятые во время операции, биопсийный материал). Он является основным дифференциально-диагностическим тестом при определении видовой принадлежности и вирулентности патогенных и условно-патогенных микобактерий. Туберкулинодиагностика заключается в определении повышенной чувствительности макроорганизма к туберкулину, наступившей вследствие заражения возбудителями туберкулеза или вакцинации БЦЖ с помощью кожных аллергических проб. В основе данных проб лежит развитие реакции гиперчувствительности IV типа, что свидетельствует об инфицировании. Туберкулин представляет собой автоклавированный фильтрат культур микобактерий туберкулеза. В настоящее время в России выпускают следующие формы туберкулина: ППД-Л (отечественный очищенный туберкулин Линниковой), сухой очищенный туберкулин для накожного, подкожного и внутрикожного применения (порошкообразный препарат, который растворяется в специальном растворителе).

Внутрикожная проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ) ППД-Л является ведущим методом диагностики туберкулеза у детей и подростков. Она используется при проведении массового обследования населения с целью своевременного выявления первичного инфицирования детей и подростков, а также отбора для ревакцинации БЦЖ неинфицированных лиц. Проба свидетельствует не о заболевании, а об инфицировании. Интенсивность туберкулиновой реакции определяется степенью специфической сенсibilизации организма, его реактивностью.

Широкое распространение в диагностике туберкулеза и микобактериозов получили молекулярно-генетические методы исследования, в том числе ПЦР и метод гибридизации ДНК с применением микробиочипов.

К альтернативным методам диагностики туберкулеза относится выявление антител к антигенам микобактерий туберкулеза в РНГА и тест-системах ИФА. Они позволяют определить степень актив-

ности процесса, оценить эффективность лечения и решить вопрос о проведении иммунокоррекции.

Экспресс-диагностика туберкулеза основана на применении РИФ, а также метода лазерной флюоресценции. Новым направлением является комплексное использование бактериоскопического метода и ПЦР. Получение положительного ответа бактериоскопическим методом и в ПЦР позволяет диагностировать туберкулез и рекомендовать немедленное назначение противотуберкулезных препаратов по классической схеме. Отрицательный результат ПЦР при наличии кислотоустойчивых микобактерий в мазках позволяет исключить присутствие возбудителей туберкулеза и рекомендовать назначение препаратов, активных в отношении нетуберкулезных микобактерий. В других ситуациях рекомендуется ожидать результатов бактериологического исследования.

Лечение. Противотуберкулезные препараты разделяют на две основные группы (классификация ВОЗ, 1998). К первой группе относят изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. Их называют основными, или препаратами первого ряда. Эти препараты используют в основном для лечения больных, у которых туберкулез был выявлен впервые, а возбудитель чувствителен к данным препаратам. К препаратам второго ряда относят протионамид, этионамид, рифабутин, аминосалициловую кислоту, циклосерин, фторхинолоны, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, канамицин, капреомицин. Препараты второго ряда называют резервными. Их применяют для лечения больных туберкулезом в случаях, когда возбудитель устойчив к препаратам первого ряда или при непереносимости этих препаратов.

Помимо антибиотиков и химиопрепаратов, комплексная терапия больных туберкулезом включает специфические для туберкулезного воспаления и неспецифические иммуномодуляторы. В специфическую иммунотерапию входят туберкулинотерапия и БЦЖ-терапия.

Специфическая профилактика. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета в России применяют два препарата: БЦЖ и БЦЖ-м. Вакцины представляют собой живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, полученного А. Кальметтом и К. Гереном путем длительного культивирования *M. bovis* на картофельно-глицериновом агаре с добавлением бычьей желчи. Вакцинацию БЦЖ проводят у здоровых новорожденных в роддо-

ме внутрикожно с последующей ревакцинацией в соответствии с утвержденным календарем прививок. Ревакцинации подлежат только не инфицированные туберкулезом лица, у которых туберкулиновая проба отрицательная. Вакцина БЦЖ-м — препарат с уменьшенным вдвое содержанием микобактерий БЦЖ в прививочной дозе. Помимо туберкулеза, БЦЖ-иммунизация защищает организм человека от лепры и микобактериоза, вызванного *M. ulcerans*.

Химиопрофилактика заключается в применении противотуберкулезных препаратов для предупреждения инфицирования, развития заболевания и генерализации инфекции у лиц, подвергающихся наибольшей опасности заражения туберкулезом.

16.7.2.2. Возбудитель лепры

Лепра — генерализованное первично-хроническое заболевание человека, сопровождающееся гранулематозными поражениями кожи и слизистой оболочки верхних дыхательных путей, а также периферической нервной системы и внутренних органов. Это одно из древнейших заболеваний человека, которое ранее было описано под разными названиями, в том числе в Библии под названием «лепра» (от греч. *lepros* — чешуйчатый, шероховатый). Основу лепрозных поражений составляет специфическая гранулема.

Возбудитель заболевания *Mycobacterium leprae* был открыт норвежским врачом Г.А. Гансеном (G.A. Hansen) в 1874 г. при микроскопическом исследовании неокрашенных соскобов, полученных с поверхности разреза узла больного лепрой.

Заболевание регистрируется практически во всех странах мира и является одной из наиболее важных проблем мирового здравоохранения. Лепра эндемична для стран Юго-Восточной Азии и Центральной Африки.

Таксономия. Возбудитель лепры относится к семейству *Mycobacteriaceae*, роду *Mycobacterium*, виду *M. leprae*.

Биологические свойства возбудителя лепры

Морфология и химический состав. *M. leprae* имеет вид прямой или изогнутой палочки с закругленными концами, длиной 1–7 мкм, диаметром 0,2–0,5 мкм. Грамположительные, спор и капсул не образуют, имеют микрокапсулу, жгутиков не имеют. Характерной особенностью *M. leprae* является кислото- и спиртоустойчивость, что обуславливает их электрофильную окраску по Цилю–Нельсену. Воздействие антилепрозных препаратов приводит к изменению их

морфологии, снижению и исчезновению кислото- и спиртоустойчивости.

M. leprae является облигатным внутриклеточным паразитом тканевых макрофагов; не культивируется на искусственных питательных средах. Разработаны культуры клеток для их культивирования. При бактериоскопии они обнаруживаются в цитоплазме клеток в виде шаровидных скоплений (*globi*), в которых отдельные микобактерии располагаются параллельно друг другу, напоминая сигары в пачке. В лепрозных поражениях *M. leprae* могут встречаться от единичных скоплений до 200–300 бактерий. Характерной особенностью лепрозных клеток, относящихся к макрофагам, являются наличие бледного ядра и пенистой цитоплазмы за счет содержания липидов — продуктов метаболизма микобактерий, а также явление незавершенного фагоцитоза. Образование фибронектинсвязывающего белка способствует их проникновению в клетку, а наличие микрокапсулы и клеточной стенки, богатой липидами, делает *M. leprae* устойчивой к действию фаголизосомных ферментов.

На долю липидов, представляющих собой фосфатиды, жиры, воски, у *M. leprae* приходится 25–40%. Кроме миколовой кислоты, они содержат воск-лепрозин и лепрозиновую кислоту, которая есть только у *M. leprae*.

Размножение возбудителя лепры происходит медленно путем поперечного деления. Время генерации составляет от 12 до 20–30 дней. *M. leprae* обладает тропизмом к тканям с низкой температурой. Оптимальная для роста и размножения температура 34–35 °С. Токсинов не образует. Эти свойства микроорганизма обуславливают длительный инкубационный период, поражение кожи, а также отсутствие интоксикации у больных.

M. leprae характеризуются значительным полиморфизмом. В лепрозных поражениях наряду с гомогенно окрашенными формами встречаются также фрагментированные и зернистые формы. В активных, прогрессирующих высыпаниях при клинически выраженной лепре преобладают гомогенные с наличием делящихся форм микобактерии, а в старых, регрессирующих высыпаниях — зернистые и фрагментированные формы. Переход *M. leprae* в зернистые формы и последующее разрушение до фуксинофильной пыли связывают с эффективным лечением. Однако вопрос о роли зернистых форм не решен окончательно, так как некоторые не-

гомогенно окрашивающиеся формы, аналогично с возбудителями туберкулеза остаются жизнеспособными и могут играть решающую роль в распространении лепры, возникновении обострений и рецидивов.

Биохимические свойства. *M. leprae* являются аэробами. Утилизируют глицерин и глюкозу в качестве источников углеводов и имеют специфический фермент О-дифенолоксидазу (ДОФА-оксидаза), отсутствующий у других микобактерий. Они обладают способностью продуцировать внеклеточные липиды.

Антигенная структура. *M. leprae* имеет общие для всех микобактерий антигены, в том числе с вакцинным штаммом БЦЖ, что используется для профилактики лепры. Показано наличие гетерогенных антигенов у *M. leprae* и лиц с группой крови 0(1), М+, Rh-, P+. Эти люди более восприимчивы к данному заболеванию, так как антигенная мимикрия способствует персистенции *M. leprae* в макроорганизме.

Из экстрактов *M. leprae* выделен и идентифицирован видоспецифический фенольный гликолипид (ФГЛА). Антитела к ФГЛА обнаруживаются только у больных лепрой, что используется для активного выявления больных лепрой при обследовании больших групп лиц с помощью ИФА.

Восприимчивость лабораторных животных. В экспериментальных условиях к *M. leprae* восприимчивы мыши и девятипоясные броненосцы.

У мышей (метод Шепарда) происходит медленное локальное размножение *M. leprae* при заражении в подушечку лапки. Медленное размножение в подушечке лапки мыши *M. leprae* и определение ДОФА-оксидазы применяются для их идентификации. Заражение мышей используют для определения жизнеспособности *M. leprae* при лечении лепры, испытании новых противолепрозных средств, а также для установления устойчивости *M. leprae* к действию физических и химических факторов. С помощью этого метода было установлено, что *M. leprae* остаются жизнеспособными после 10–12 лет хранения лепром при комнатной температуре в 40% формалине.

Наилучшей экспериментальной моделью лепры человека является заражение девятипоясных броненосцев. Они имеют низкую температуру тела, что делает их восприимчивыми к возбудителю лепры. Клиническое течение заболевания и морфологические из-

менения у броненосцев соответствуют лепроматозному типу лепры у человека.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления заболевания. Лепра относится к малоконтагиозным антропонозным заболеваниям, при которых пораженность населения зависит прежде всего от социально-экономических факторов, влияющих на состояние резистентности макроорганизма. Резервуаром и источником возбудителя является больной человек, который при кашле и чиханье, а также при разговоре выделяет в окружающую среду со слизью или мокротой большое количество бактерий. Особенно опасны больные с антибиотикоустойчивой лепроматозной формой лепры, у которых в носовом секрете содержится много *M. leprae*.

Основной механизм заражения аэрогенный, путь передачи воздушно-капельный. Возбудитель лепры обнаруживается в отделяемом язв, образовавшихся при распаде лепром, а также в других биологических жидкостях (семенная жидкость, менструальная кровь и т.д.), поэтому возможен контактный механизм заражения. Оба механизма заражения реализуются лишь при тесном и длительном контакте с больными лепрой, что ведет к массивному инфицированию.

Входными воротами инфекции служат слизистая оболочка верхних дыхательных путей и поврежденные кожные покровы. Возбудитель распространяется по макроорганизму лимфогематогенным путем, поражая клетки кожи и периферической нервной системы (леммоциты). *M. leprae* продуцирует фибронектинсвязывающий белок, способствующий их проникновению в клетки. Все последующие тканевые поражения при лепре являются результатом иммунных реакций организма, а развитие заболевания полностью определяется состоянием резистентности макроорганизма.

Инкубационный период длится в среднем от 3 до 5 лет, но может колебаться от 6 мес до 20–30 лет. Лишь у 10–20% инфицированных развиваются малозаметные признаки инфекции, и только у половины из них, т.е. у 5–10% инфицированных, в дальнейшем формируется развернутая картина заболевания.

Различают несколько форм течения заболевания: ТТ (туберкулоидную), LL (лепроматозную) и промежуточные.

Туберкулоидная форма заболевания (ТТ-тип лепры) возникает при высокой устойчивости макроорганизма. Она имеет доброкачественное течение и характеризуется появлением на коже гипопиг-

ментированных пятен или эритематозных бляшек с измененной тактильной, температурной и болевой чувствительностью. Гранулема, образовавшаяся в тканях, имеет эпителиоидный характер. *M. leprae* выявляются только при гистологическом исследовании биоптатов, а в соскобах кожи и слизистой оболочки носа отсутствуют. Лепроминовая проба положительная. С эпидемиологической точки зрения данная форма заболевания неопасна.

Лепроматозная форма заболевания (LL тип лепры) возникает при низкой резистентности макроорганизма. Она характеризуется злокачественным течением и сопровождается длительной бактериемией, большим разнообразием кожных поражений (от эритематозных пятен до инфильтратов в виде апельсиновой корки на лице, в области которых появляются бугорки и узлы лепромы размером от 1–2 мм до 2–3 см. В патологический процесс рано вовлекаются слизистые оболочки верхних дыхательных путей (симптомы ринита) и внутренние органы (печень, селезенка и костный мозг). У 30% больных развиваются трофические язвы стоп. При бактериоскопическом исследовании во всех высыпаниях обнаруживается большое количество *M. leprae*. Гранулема состоит из макрофагов с вакуолизированной цитоплазмой и содержащих *M. leprae* в виде шаров. Лепроминовая проба отрицательная. Эта форма заболевания эпидемиологически опасна.

Иммунитет при лепре является относительным. В эндемичных зонах заболевание лепрой может быть вызвано на фоне существующего естественного и приобретенного иммунитета. Ведущую роль играют клеточные факторы иммунитета. У больных с LL-формой заболевания выявляется анергия к *M. leprae*. В результате наличия генетических дефектов макрофаги не ограничивают размножение *M. leprae* и их распространение по организму. Угнетение клеточных реакций иммунитета при LL-форме заболевания сочетается с высокими титрами гуморальных антител к ФГЛА и другим антигенам *M. leprae*. При TT-форме заболевания, наоборот, антитела обнаруживаются в низких титрах, а клеточные реакции иммунитета выражены.

Развитие анергии к *M. leprae* при LL-форме заболевания не сопровождается снижением общей реактивности макроорганизма по отношению к другим микробам.

Микробиологическая диагностика лепры. Лепра способна имитировать большинство дерматозов и заболеваний периферической

нервной системы, поэтому вполне оправдано проведение дополнительных обследований на лепру. Обследованию на лепру также подлежат лица с жалобами на снижение и исчезновение чувствительности в отдельных участках тела, парестезии, частые ожоги, ревматоидные боли в конечностях, нерезко выраженные контрактуры V, IV и III пальцев верхних конечностей, начинающуюся атрофию мышц, пастозность кистей и стоп, стойкие поражения носа, трофические язвы и др.

Применяют бактериоскопическое, серологическое исследования и ПЦР. Материалом для бактериоскопического исследования служат соскобы — иссечения с кожи и слизистых оболочек носа, мокрота, пунктаты лимфатических узлов и др. Мазки готовят не только из очагов поражения кожи, но и из соскобов надбровных дуг, мочек ушей, подбородка. Мазки окрашивают по Цилю—Нельсену. Раньше всего *M. leprae* обнаруживаются в соскобах кожи (ранняя диагностика лепры). В соскобах из слизистой оболочки носа они обнаруживаются лишь в далеко зашедших случаях заболевания. Наибольшее значение бактериоскопия соскобов имеет при LL- и пограничных с ней формах заболевания, при которых *M. leprae* выявляются во всех высыпаниях в больших количествах. При TT-форме заболевания *M. leprae* в соскобах выявляются очень редко, поэтому окончательную роль в диагностике заболевания имеет гистологическое исследование биоптатов кожи и слизистых оболочек.

В отличие от возбудителей туберкулеза, *M. leprae* не культивируются на искусственных питательных средах и непатогенны для морских свинок и кроликов.

Серологическая диагностика основана на обнаружении антител к ФГЛА в ИФА, что особенно важно при активном выявлении больных, в том числе с субклиническими формами заболевания. При LL-форме заболевания антитела определяются в 95% случаев, а при TT-форме — в 50% случаев. В настоящее время получены моноклональные антитела, которые позволяют определять лепрозные антигены в тканях, разрабатывается ПЦР.

Вспомогательное значение имеет изучение иммунного статуса больного, в том числе с помощью РБТЛ с ФГЛА и лепроминовой пробы. Для постановки лепроминовой пробы используют лепромин А, полученный из тканей зараженных лепрой броненосцев. Данная проба диагностического значения не имеет, она свидетельствует не об инфицировании, а о состоянии иммунологической

реактивности макроорганизма, его способности отвечать на лепромин А. Внутривенное введение 0,1 мл лепромин А вызывает развитие как ранних (через 48 ч реакция Фернандеса на водорастворимые фракции лепромин А), так и поздних (через 3–4 нед реакция Мицуды) реакций. Последняя реакция представляет собой гранулематозный ответ на лепрозный корпускулярный антиген и имеет большее значение в дифференциации типов лепры, а также в прогнозе течения заболевания. У больных с LL-формой заболевания лепроминовая проба отрицательная, а у больных TT-формой заболевания, а также у большинства здоровых лиц положительная.

Лечение. Основными противолепрозными средствами являются препараты сульфонового ряда: дапсон, солиосульфид, диуцифон и др., наряду с которыми применяются рифампицин, клофазимин (лампрен) и фторхинолоны (офлоксацин). Прогноз при данном заболевании благоприятный. В зависимости от формы и стадии заболевания комбинированное лечение больных лепрой продолжается от 3 до 10 лет. При LL-форме заболевания амбулаторное противорецидивное лечение проводится в большинстве случаев в течение всей жизни больного, так как эта форма заболевания хуже поддается терапии.

Специфическая профилактика. Препараты для специфической профилактики лепры не разработаны. У населения эндемичных районов в целях относительного усиления иммунитета для профилактики лепры используется вакцина БЦЖ, *составной частью которой является лепромин А* (лепромин А + БЦЖ).

16.7.2.3. Нетуберкулезные микобактерии

Классификация и биологические свойства. Характеристика отдельных представителей. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) самостоятельные виды, широко распространенные в окружающей среде, как сапрофиты, которые в некоторых случаях могут вызывать тяжело протекающие заболевания — микобактериозы. Их также называют микобактериями окружающей среды (*environmental micobacteria*), возбудителями микобактериозов, оппортунистическими и атипичными микобактериями. Существенным отличием НТМБ от микобактерий туберкулезного комплекса является то, что они практически не передаются от человека к человеку.

НТМБ делятся на 4 группы по ограниченному числу признаков: скорости роста, образованию пигмента, морфологии колоний и биохимическим свойствам.

1-я группа — медленнорастущие фотохромогенные (*M. kansasii*, *M. marinum* и др.). Главный признак представителей этой группы — появление пигмента на свету. Они образуют колонии от S- до RS-форм, содержат кристаллы каротина, окрашивающие их в желтый цвет. Скорость роста от 7 до 20 дней при 25, 37 и 40 °С, каталазоположительны.

M. kansasii — желтые бациллы, обитают в воде, почве, чаще всего поражают легкие. Эти бактерии можно идентифицировать в мазках за счет их больших размеров и крестообразного расположения. Важным проявлением инфекций, вызванных *M. kansasii*, считается развитие диссеминированного заболевания. Возможны также поражения кожи и мягких тканей, развитие теносиновитов, остеомиелита, лимфаденитов, перикардитов и инфекций органов мочеполового тракта.

M. marinum морская — психрофильный микроорганизм. Он впервые был выделен из морской рыбы. Микроб обитает в соленой, а также пресной воде, поражая рыб. У человека инфекция обычно связана с какой-то деятельностью в воде (плавание, работа с аквариумами и др.). Микроорганизмы внедряются через поврежденные кожные покровы, например при травме рук рыболовными крючками, и вызывают образование узелка («бассейновая гранулема», «гранулема купальщиков», «аквариумная гранулема»), инфекция может распространяться вдоль лимфатических сосудов. Диссеминированные процессы возникают у лиц с иммунодефицитами и сопровождаются развитием деструктивных процессов в тканях.

2-я группа — медленнорастущие скотохромогенные (*M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. gordonae* и др.). Микроорганизмы образуют в темноте желтые, а на свету оранжевые или красноватые колонии, обычно S-формы колоний, растут при 37 °С. Это самая многочисленная группа НТМБ. Они выделяются из загрязненных водоемов и почвы и обладают незначительной патогенностью для человека и животных.

M. scrofulaceum (от англ. *scrofula* — золотуха) — одна из основных причин развития шейного лимфаденита у детей до 5 лет. При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний они могут вызвать поражения легких, костей и мягких тканей. Помимо воды и почвы, микробы выделены из сырого молока и других молочных продуктов.

M. malmoense — микроаэрофилы, образуют серовато-белые гладкие блестящие непрозрачные куполообразные круглые колонии.

Первичные изоляты растут очень медленно при 22–37 °С. Экспозиция их на свету не вызывает продукции пигмента. В случае необходимости экспозицию продолжают до 12 нед. У человека они вызывают хронические заболевания легких.

M. gordonae — самые распространенные общепризнанные сапрофиты, скотохромогены водопроводной воды, микобактериоз вызывают крайне редко. Помимо воды (известны как *M. aquae*) их часто выделяют из почвы, промывных вод желудка, бронхиального секрета или другого материала от больных, но в большинстве случаев они оказываются непатогенными для человека. В то же время имеются сообщения о случаях менингита, перитонита и кожных поражений, вызванных этим видом микобактерий.

3-я группа — медленнорастущие нехромогенные микобактерии (*M. avium complex*, *M. gastri*, *M. terrae complex* и др.). Они образуют бесцветные S- или SR- и R-формы колоний, которые могут иметь светло-желтые и кремевые оттенки. Выделяются от больных животных, из воды и почвы.

M. avium — *M. intracellulare* объединены в один *M. avium complex*, так как их межвидовая дифференциация представляет определенные трудности. Микроорганизмы растут при 25–45 °С, патогенны для птиц, менее патогенны для крупного рогатого скота, свиней, овец, собак и непатогенны для морских свинок. Наиболее часто эти микроорганизмы вызывают у человека поражения легких. Описаны поражения кожных покровов, мышечной ткани и костного скелета, а также диссеминированные формы заболеваний. Они входят в число возбудителей оппортунистических инфекций, осложняющих синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). *M. avium* подвид *paratuberculosis* является возбудителем болезни Джонса у крупного рогатого скота и, возможно, болезни Крона (хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта) у человека. Микроб присутствует в мясе, молоке и фекалиях инфицированных коров, а также обнаруживается в воде и почве. Стандартные методы очистки воды не инактивируют данный микроб.

M. xenopi вызывает поражения легких у человека и диссеминированные формы заболеваний, связанные со СПИДом. Они выделены от лягушек рода *Xenopus*. Бактерии образуют мелкие с гладкой блестящей поверхностью непигментированные колонии, которые в последующем окрашиваются в ярко-желтый цвет. Тер-

мофилы. Не растут при 22 °С и дают хороший рост при 37 и 45 °С. При бактериоскопии выглядят как очень тонкие палочки, суживающиеся с одного конца и расположенные параллельно друг другу (в виде частокола). Часто выделяются из холодной и горячей водопроводной воды, включая воду для питья, хранящуюся в больничных резервуарах (нозокомиальные вспышки). В отличие от других условно-патогенных микобактерий они чувствительны к действию большинства противотуберкулезных препаратов.

M. ulcerans — этиологический агент микобактериальной кожной язвы (синоним: язва Бурули), растет только при 30–33 °С. Рост колоний отмечается лишь через 7 нед. Выделение возбудителя производят также при заражении мышей в мякоть подошвы лапки. Данное заболевание распространено в Австралии и Африке. Источником инфекции служит тропическое окружение. Вакцинация БЦЖ защищает от этого микобактериоза.

4-я группа — быстрорастущие как ското-, так и фотохромогенные микобактерии (*M. fortuitum* complex, *M. phlei*, *M. smegmatis* и др.). Рост их отмечается в виде R- или S-форм колоний в течение от 1–2 до 7 дней. Они обнаруживаются в воде, почве, нечистотах и являются представителями нормальной микрофлоры тела человека. Бактерии этой группы редко выделяются из патологического материала от больных, однако некоторые из них имеют клиническое значение.

M. fortuitum complex включает *M. fortuitum* и *M. chelonae*, которые состоят из подвидов. Они вызывают диссеминированные процессы, кожные и послеоперационные инфекции, заболевания легких. Микробы данного комплекса высокоустойчивы к противотуберкулезным препаратам.

M. smegmatis — представитель нормальной микрофлоры, выделяется из смегмы у мужчин. Хорошо растет при 45 °С. Как возбудитель заболеваний человека занимает второе место среди быстрорастущих микобактерий после комплекса *M. fortuitum*. Поражает кожу и мягкие ткани. Возбудителей туберкулеза необходимо дифференцировать от *M. smegmatis* при исследовании мочи.

Наиболее часто микобактериозы вызывают представители 3-й и 1-й групп.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина микобактериозов. Возбудители микобактериозов широко распространены в природе. Их можно обнаружить в почве, пыли, торфе, грязи, воде

рек, водоемов и плавательных бассейнов. Они обнаруживаются у клещей и рыб, вызывают заболевания у птиц, диких и домашних животных, являются представителями нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей и мочеполового тракта у человека. Заражение НТМБ происходит из окружающей среды аэрогенно, контактным путем при повреждении кожных покровов, а также пищевым и водным путями. Передача микроорганизмов от человека к человеку нехарактерна. Это условно-патогенные бактерии, поэтому большое значение в возникновении заболевания имеют снижение резистентности макроорганизма, его генетическая предрасположенность. В пораженных участках образуются гранулемы. В тяжело протекающих случаях фагоцитоз носит незавершенный характер, бактериемия выражена, а в органах определяются макрофаги, заполненные НТМБ и напоминающие лепрозные клетки.

Клинические проявления разнообразны. Чаще всего поражается дыхательная система. Симптоматика легочной патологии сходна с таковой при туберкулезе. Вместе с тем нередки случаи внелегочной локализации процесса с вовлечением кожи и подкожной клетчатки, раневых поверхностей, лимфатических узлов, мочеполовых органов, костей и суставов, а также мозговых оболочек. Органные поражения могут начинаться как остро, так и скрыто, но почти всегда протекают тяжело.

Возможно также развитие смешанной инфекции (*mixed-инфекции*), в ряде случаев они могут быть причиной развития вторичной эндогенной инфекции.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики бактериологический. Материал на исследование берут, исходя из патогенеза и клинических проявлений заболевания. Первоначально решается вопрос о принадлежности выделенной чистой культуры к возбудителям туберкулеза или НТМБ. Затем применяют комплекс исследований, позволяющих установить вид микобактерий, степень вирулентности, а также группу по Раньону. Первичная идентификация основана на таких признаках, как скорость роста, способность к образованию пигмента, морфология колоний и способность роста при различных температурах. Для выявления этих признаков не требуется дополнительного оборудования и реактивов, поэтому они могут применяться в базовых лабораториях противотуберкулезных диспансеров. Окончательная

идентификация (референс-идентификация) с применением сложных биохимических исследований проводится в специализированных лабораториях научных учреждений. В большинстве случаев предпочтение отдают их идентификации по биохимическим свойствам, так как современные молекулярно-генетические методы трудоемки, имеют много подготовительных стадий, требуют специального оборудования, дорогостоящие. Большое значение для лечения имеет определение чувствительности к антибиотикам выделенной чистой культуры. Выделение НТМБ может происходить в результате случайного загрязнения материала из окружающей среды, являться следствием носительства НТМБ или заболевания микобактериозом. Решающее значение для постановки диагноза микобактериоза имеет критерий одновременности появления клинических, рентгенологических, лабораторных данных и выделения чистой культуры НТМБ, проведение многократных исследований в динамике.

Вспомогательное значение в диагностике имеют определение антител с помощью РНГА, РП, иммуноэлектрофореза, РНИФ и ИФА, а также постановка кожных аллергических проб с сенситинами [PPD-У к *M. kansasii*; PPD-В (МАС); PPD-G к *M. scrofulaceum*].

Лечение и специфическая профилактика. Все виды НТМБ, за исключением *M. xenopi*, устойчивы к изониазиду, стрептомицину и тиосемикарбазонам. Лечение микобактериозов противотуберкулезными и антибактериальными препаратами должно быть длительным (12–18 мес) и комбинированным. Обычно оно малоэффективно при МАС-инфекции и заболеваниях, вызванных быстрорастущими микобактериями. В ряде случаев применяется хирургическое лечение. Препараты для специфической профилактики не разработаны.

16.7.3. Актиномицеты (род *Actinomyces*)

Морфология. Ветвящиеся бактерии. Не содержат в клеточной стенке хитина или целлюлозы, в отличие от грибов, имеют строение грамположительных бактерий. Мицелий примитивен. Тонкие прямые или слегка изогнутые палочки размером 0,2–1,0×2,5 мкм, часто образуют нити длиной до 10–50 мкм. Способны образовывать хорошо развитый мицелий, у одних видов он длинный, редко ветвящийся, у других короткий и сильно ветвящийся, гифы мицелия не септированы. Палочковидные формы, часто с утол-

шенными концами, в мазке располагаются поодиночке, парами, V- и Y-образно либо в виде палисада. Все морфологические формы способны к истинному ветвлению, особенно на тиогликолевой полужидкой среде. По Граму окрашиваются плохо, часто образуют зернистые либо четкообразные формы, конидий не образуют, не-кислотоустойчивы. Типовой вид — *Actinomyces bovis*.

Культуральные свойства. облигатные и факультативные анаэробы, капнофилы. Растут медленно, посеvy следует культивировать 7–14 сут. Температурный оптимум роста 37 °С. Некоторые штаммы дают гемолиз на средах с кровью. Некоторые виды формируют нитчатые микроколонии, напоминающие мицелий, а на 7–14-е сут образуют крошковатые S-формы колоний, иногда окрашенные в желтый или красный цвет. *Actinomyces israelii* склонен образовывать длинный ветвящийся мицелий, со временем распадающийся на полиморфные кокковидные, колбовидные и другие элементы. На простых питательных средах растет плохо, лучше растет на белковых средах, содержащих сыворотку; образует прозрачные бесцветные пастообразные, обычно гладкие колонии, плотно срастающиеся со средой. Воздушный мицелий скудный, пигментов не образует, на некоторых средах, например на кровяном агаре, может формировать белые бугристые колонии. *A. odontolyticus* на кровяном агаре образует красные колонии с зоной гемолиза.

Биохимическая активность. Хемоорганотрофы. Ферментируют углеводы с образованием кислоты без газа, продукты ферментации — уксусная, муравьиная, молочная и янтарная кислоты (но не пропионовая). Наличие каталазы и способность восстанавливать нитраты в нитриты переменны у разных видов, индол не образуют. Видовая дифференциация основана на различиях в способности ферментировать углеводы и в некоторых других биохимических тестах.

Антигенная структура. В ИФА выделяют серогруппы А, В, С, D, E, F.

Экологическая ниша. Основная среда обитания — почва. Постоянно обнаруживаются в воде, воздухе, на различных предметах, покровах растений, животных и человека. Колонизируют слизистую оболочку полости рта человека и млекопитающих.

Устойчивость в окружающей среде. При попадании на воздух мгновенно погибают.

Чувствительность к антимикробным препаратам. Чувствительны к пенициллинам, тетрациклину, эритромицину и клиндамицину, но резистентны к антимикотикам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Источник инфекции — почва. Характерна множественность механизмов, путей и факторов передачи, хотя чаще всего механизм передачи контактный, а путь передачи *раисовой*. Восприимчивость к актиномицетам, как ко всем условно-патогенным микробам, низкая у лиц с нормальным иммунным статусом и повышенная у иммунодефицитных хозяев.

Патогенез. Вызывают оппортунистическую инфекцию.

Клиническая картина. Актиномикоз — хроническая оппортунистическая инфекция человека и животных, вызываемая анаэробными и факультативно-анаэробными актиномицетами, которая характеризуется гранулематозным воспалением с полиморфными клиническими проявлениями.

Заболевание проявляется формированием гранулемы, которая подвергается некротическому распаду с образованием гноя, выходящего через свищи на поверхность кожи и слизистых оболочек. Гной различной консистенции, желтовато-белого цвета, иногда с примесью крови, часто содержит друзы. Одновременно отмечается фиброз гранулемы. В зависимости от локализации различают шейно-лицевую, торакальную, абдоминальную, мочеполовую, костно-суставную, кожно-мышечную, септическую и другие формы болезни.

Иммунитет изучен недостаточно.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, ликвор, гной из свищей, пунктаты не вскрытых очагов размягчения, соскобы с грануляций, ткани, полученные при биопсии.

Для диагностики используют бактериоскопический, бактериологический, серологический и аллергологический методы.

Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в нативном исследуемом материале друз актиномицетов, имеющих вид мелких желтоватых или серовато-белых зернышек с зеленоватым отливом. Под малым увеличением видны образования округлой формы с бесструктурным центром и периферией радиального строения; под большим увеличением в центре видны сплетения тонких гиф с пигментированными зернами, по периферии от это-

го клубка мицелия отходят радиально в виде лучей гифы с колбовидными утолщениями на концах. По Граму споры окрашиваются в темно-фиолетовый, мицелий — в фиолетовый, а дружки — в розовый цвет. По Циллю—Нельсону мицелий окрашивается в синий, а споры — в красный цвет.

Окончательный диагноз устанавливают на основании выделения возбудителя. Для подавления роста сопутствующей микрофлоры гной и мокроту перед посевом центрифугируют в растворе пенициллина и стрептомицина, затем отмывают изотоническим раствором NaCl для удаления антибиотиков. Засевают на питательные среды (сахарный агар, среда Сабуро и др.) и культивируют в аэробных и анаэробных условиях. Выделяют и идентифицируют чистую культуру по общепринятой схеме. У выделенных культур определяют способность сворачивать и пептонизировать молоко — признак, характерный для актиномицетов. Выделение анаэробных видов подтверждает диагноз актиномикоза.

Для серодиагностики ставят РСК с актинолизатом. Реакция недостаточно специфична, поскольку положительные результаты могут отмечаться при раке легкого и тяжелых нагноительных процессах. Применение в качестве антигена вместо актинолизата внеклеточных белков актиномицетов повышает чувствительность РСК. Этот же антиген можно использовать и для постановки РНГА.

Аллергическую пробу проводят с актинолизатом. Диагностическое значение имеют лишь положительные и резко положительные пробы. При висцеральном актиномикозе аллергическая проба часто отрицательная.

Лечение. Удовлетворительных результатов можно достичь применением пенициллина, тетрациклина, эритромицина, клиндамицина.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика направлена на повышение иммунного статуса.

16.7.4. Нокардии (род *Nocardia*)

Нокардии впервые выделены Нокаром в 1888 г.; Эппингер описал поражения легких и абсцессы мозга у человека, вызванные нокардиями.

Морфология. На ранних стадиях роста образуют относительно развитый мицелий, растущий по поверхности и проникающий в

глубь среды. Клетки прямые или изогнутые с частым ветвлением. В первые часы роста мицелий несептированный и все сплетение одноклеточное. Диаметр нитей 0,3–1,3 мкм. С возрастом в нитях образуются септы, и мицелий фрагментируется на отдельные палочковидные или кокковидные элементы, которые размножаются бинарным делением или почкованием. В старых культурах можно обнаружить многоклеточные нити, образующиеся в результате неполного разделения фрагментирующегося мицелия. Образуют конидии. Окраска по Граму переменчива: в патологическом материале представлены грамположительными короткими ветвящимися нитями и дифтероидными элементами, в старых культурах можно обнаружить грамотрицательные диссоциированные элементы. Относительно кислотоустойчивы, окрашиваются по Цилю–Нельсону. По форме мицелия и времени его диссоциации делятся на три группы: 1-я — мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 12–14 ч инкубации; в старых культурах обычны короткие палочки и кокковидные формы; 2-я — мицелий ограниченный, не образует конидий, диссоциирует через 20 ч инкубации; в старых культурах преобладают длинные фрагменты мицелия; 3-я — мицелий обильный с редкими конидиями; в старых культурах преобладают длинные ветвящиеся нити.

Культуральные свойства. Хорошо растут на простых питательных средах (МПА, МПБ, среда Сабуро и др.). Температурный оптимум роста 28–37 °С. На жидких средах образуют тонкую прозрачную пленку, напоминающую растекшуюся каплю жира; постепенно приобретают кремово-желтый цвет. Возможен придонный рост в виде комочков ваты или плотных зерен. На плотных средах через 48–72 ч образуют мелкие гладкие влажные колонии тестоватой консистенции. Через 72 ч поверхность колоний становится исчерченной, на 10–14-е сут принимают вид с приподнятым и извитым центром и фестончатыми краями. Продуцируют пигменты от кремового до красного, которые диффундируют в питательную среду. Бактерии 1-й группы образуют мягкие, пастообразные и слизистые колонии, 2-й — пастообразные или маслянистые, 3-й — сухие коржистые колонии.

Биохимическая активность достаточно высокая.

Экологическая ниша. Повсеместно распространены в почве и на разлагающихся органических субстратах. Не являются представителями нормальной микрофлоры организма человека, хотя их

иногда выделяют от клинически здоровых людей. Устойчивость в окружающей среде высокая.

Чувствительность к antimикробным препаратам. Чувствительны к гентамицину и левомицетину, обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам.

Эпидемиология. Источник инфекции — почва. Механизм передачи контактный, путь передачи раневой. Возможны также аэрогенная передача возбудителя воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем и передача алиментарным путем с контаминированной пищей через поврежденные слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Восприимчивость к нокардиям, как ко всем условно-патогенным микробам, низкая у лиц с нормальным иммунным статусом и повышенная у иммунодефицитных хозяев.

Патогенез. Вызывают оппортунистическую инфекцию. Возбудитель захватывается альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых он сохраняет жизнеспособность, блокируя слияние фагосомы с лизосомами и ингибируя синтез лизосомальных ферментов. Персистенция возбудителя ведет к развитию воспаления с формированием множественных сливных абсцессов и гранулем. Инфекция подкожной клетчатки развивается при попадании в рану возбудителя и характеризуется развитием гнойного воспаления. У иммунодефицитных лиц возможно развитие диссеминированных инфекций.

Клиническая картина. Нокардиозы — оппортунистические инфекции человека, вызываемые нокардиями, которые характеризуются преимущественным поражением легких и подкожной клетчатки с развитием гнойно-гранулематозного воспаления.

Относятся к редким заболеваниям. Ежегодно в мире регистрируют 1,5–2 тыс. случаев заболевания, более половины из них у лиц с иммунодефицитами. Основные формы поражения — легочные и подкожные нокардиозы. Наиболее распространены легочное поражение, вызванное *Nocardia asteroides*, и подкожное поражение, вызванное *Nocardia brasiliensis*.

При легочном поражении в паренхиме легких формируются множественные сливные абсцессы и гранулемы. В воспалительный процесс часто вовлекаются органы средостения, мягкие ткани грудной клетки и др. Особую опасность заболевание представляет для лиц с иммунодефицитами, у которых часто развиваются диссеминированные инфекции, сопровождающиеся поражением

центральной нервной системы, менингеальными явлениями, парезами и параличами. При диссеминированных формах возможно поражение кожных покровов, лимфатических узлов, печени и почек.

Инфекция подкожной клетчатки характеризуется развитием неглубоких пустул в месте проникновения возбудителя. При прогрессировании болезни образуются абсцессы и гранулемы, которые напоминают кожный актиномикоз.

Иммунитет изучен недостаточно.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, гной, биоптаты тканей. Для диагностики используют бактериоскопический и бактериологический методы. Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению в исследуемом материале несептированных гиф. Окончательный диагноз устанавливают на основании выделения возбудителя.

Лечение. Удовлетворительных результатов можно достичь применением сульфаниламидов или комбинации их с гентамицином или левомицетином.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика направлена на повышение иммунного статуса.

16.7.5. Бифидобактерии, эубактерии, пропионобактерии, мобилункусы, гарднереллы

Бифидобактерии — см. раздел 4.2.

Эубактерии — см. раздел 4.2.

Пропионобактерии

Морфология. Грамположительные неспорообразующие неподвижные палочки. Плеоморфные, дифтероидные или булавовидные с одним округленным концом и другим конусообразным или заостренным, окрашивающимся менее интенсивно. Клетки могут быть кокковидными, удлинёнными, раздвоенными и даже разветвленными; располагаются поодиночке, парами, в виде букв V и Y, короткими цепочками или группами в виде китайских иероглифов. Типовой вид — *Propionibacterium*.

Культуральные свойства. Большинство штаммов наиболее быстро растет в анаэробных условиях, на специальных средах, с оптимум рН 7,0 при 25–45 °С.

Биохимическая активность. Обладает бродильным метаболизмом. Продукты брожения включают комбинации пропионовой и уксусной кислот. Большинство штаммов образует аммиак из белковых веществ.

Экологическая ниша. Кожа человека, пищеварительный тракт человека и животных; встречаются в молочных продуктах.

Чувствительность к антимикробным препаратам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Мобилункусы (род Mobiluncus)

Подвижные анаэробные грамотрицательные (или грамположительные) изогнутые палочки. Обладают бродильным метаболизмом, каталазоотрицательны. Выделяются из влагалища и прямой кишки. Являются одним из микробных компонентов, участвующих в развитии бактериального вагиноза.

Гарднереллы (род Gardnerella)

***Gardnerella vaginalis* относится к роду *Gardnerella*.**

Морфология. Мелкие палочки или коккобациллы размером $1-2 \times 0,3-0,6$ мкм. В мазках клетки располагаются поодиночке или парами. Молодые 8-12-часовые культуры окрашиваются грамотрицательно, а культуры, выращенные на оптимальной среде, — грамположительны. Капсул, жгутиков и спор не имеют.

Культуральные свойства. Факультативные анаэробы, капнофилы. Требовательны к питательным средам, на простых питательных средах не растут или дают слабый рост на кровяном агаре. Растут на специальных сложных питательных средах с добавлением гемина и НАД при 35-37 °С.

Биохимическая активность. Метаболизм бродильного типа. Расщепляют глюкозу и мальтозу до кислоты. Главный продукт брожения — уксусная кислота, некоторые штаммы способны образовывать янтарную и муравьиную кислоты. Ферментативная активность низкая: каталазу и оксидазу не образуют, разлагают гиппурат, гидролизуют крахмал.

Антигенная структура. Выделяют 7 серогрупп гарднерелл. Общий антиген, представляющий гликопептид, определяют в развернутой РА и ИФА. В РИФ выявлены общие антигены с *Candida albicans*.

Факторы патогенности. Некоторые штаммы гарднерелл продуцируют нейраминидазу, разрушающую гликопротеиды слизистой оболочки влагалища.

Устойчивость в окружающей среде невысокая. Гарднереллы чувствительны к метронидазолу и триметоприму, обычно применяемым антисептикам и дезинфектантам.

Патогенез. Экологической нишей является влагалище. Гарднереллы совместно с бактероидами, мобилункасами и другими анаэробами вызывают у женщин бактериальный вагиноз, характеризующийся нарушениями микробиоценоза влагалища. Предрасполагающими факторами служат сахарный диабет, беременность, применение гормональных противозачаточных средств, менопауза, эндокринные нарушения, приводящие к дисбалансу эстрогена и прогестерона в организме. Все это вызывает изменение концентрации сахара на слизистой оболочке влагалища и как следствие уменьшение количества лактобацилл, поддерживающих колонизационную резистентность влагалища, в результате чего рН во влагалище становится выше 4,5, и гарднереллы в ассоциации с анаэробами, такими, как бактероиды, пептострептококки и мобилункусы, размножаются, вызывая развития бактериального вагиноза. Ни один из этих микробов в отдельности вагиноза не вызывает.

Клиническая картина характеризуется образованием пенистых влагалищных выделений белого или серого цвета с резким неприятным рыбным запахом, обусловленным образованием аномальных аминов. Признаки воспаления отсутствуют. У мужчин обычно развиваются баланит, неспецифический уретрит или воспалительные процессы полового члена. Бактериальный вагиноз может приводить к тяжелым последствиям, таким, как преждевременные роды, снижение массы тела новорожденных, преждевременный разрыв оболочек, воспалительные заболевания органов малого таза, патологические маточные кровотечения. До 1/3 женщин, предъявляющих различные жалобы на неприятные ощущения в области влагалища, страдают бактериальным вагинозом. При присоединении воспалительного компонента и появлении в отделяемом влагалища нейтрофилов развивается вагинозováгинит.

Иммунитет после перенесенного заболевания не формируется.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мазки из влагалища и шейки матки. Для диагностики используют бактериоскопический и бактериологический методы. Обычно диагноз ставят бактериоскопически по обнаружению ключевых клеток, т.е. клеток эпителия влагалища, покрытых большим количеством грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Ключевые клетки покрыты огромным количеством тонких палочек или коккобактерий, что придает поверхности клетки зернистый вид и неясность очертаний. Лактобациллы в окрашенных по Граму мазках почти или полностью замешаются профузно растущей бактериальной флорой, состоящей из анаэробных бактерий.

Кроме того, используют следующие клинические признаки: выделения из влагалища имеют рН выше 4,5; повышение количества резко водянистых гомогенных выделений из влагалища, отсутствие лейкоцитоза влагалищных выделений; появление резкого запаха при добавлении к выделениям 10% раствора КОН.

Бактериологическое исследование проводят редко.

Лечение направлено на восстановление нормальной микрофлоры влагалища, для этого используют антибиотики, действующие на неспорообразующие анаэробы (метронидазол), и вагинальные пробиотики на основе лактобактерий.

Профилактика. Специфическая профилактика отсутствует.

16.8. Спирохеты и другие спиральные изогнутые бактерии

Таксономия. Относятся к порядку *Spirochaetales* типа *Spirochaetes* (от греч. *speria* — спираль, *chaete* — волосы).

Морфология. Подвижные извитые бактерии размером 0,1–0,3×250 мкм, спирально закрученные с помощью осевых фибрилл, состоящих из сократительного белка флагеллина, который обеспечивает их извитую форму и высокую подвижность. Тело спирохет состоит из трехслойной наружной клеточной оболочки, покрывающей цитоплазматический цилиндр, который представляет собой цитоплазму, окруженную цитоплазматической мембраной. Между клеточной оболочкой и цитоплазматическим цилиндром располагается двигательный аппарат клеток — фибриллы, число которых колеблется от 2 до 20 и более. Фибриллы отходят навстречу друг другу от терминальных дисков (блефаропластов), расположенных с двух концов клетки между клеточной оболочкой и цитоплазматической мембраной. Они спиралевидно обвивают цитоплазматический цилиндр. Один конец каждой фибриллы закреплен, другой остается свободным. Фибриллы представляют двигательный аппарат спирохет, обеспечивая три типа движения в жидкой среде: перемещение, вращение вокруг продольной оси и изгибание.

По Граму спирохеты окрашиваются отрицательно. Дифференциальным методом окраски является метод Романовского—Гимзы, интенсивность окраски по которому является родоспецифичной. В живом виде спирохеты наиболее часто изучают методом темнопольной микроскопии, применяют также импрегнацию серебром и фазово-контрастную микроскопию.

Биохимические и культуральные свойства. Хемоорганотрофы. В качестве источника углерода и энергии могут использовать в зависимости от рода углеводы, аминокислоты и липиды. По типу получения энергии встречаются аэробы, микроаэрофилы, факультативные и строгие анаэробы. Способность размножаться на искусственных питательных средах зависит от таксономического положения и условий обитания. Культивируемые формы требуют присутствия в питательной среде сыворотки, тканевых экстрактов, растут медленно. В неблагоприятных условиях могут образовывать цисты и L-формы.

Распространение в природе. Встречаются как свободноживущие в воде и почве формы, так и ассоциированные с различными животными. В патологии человека имеют значение 3 рода: *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*.

16.8.1. Трепонемы (род *Treponema*)

Род *Treponema* (от греч. трепо — вращаться и немо — нить) включает более 10 видов. Клетки трепонем — тонкие штопорообразно закрученные нити с 8–14 равномерными завитками. Двигательный аппарат представлен тремя идущими от каждого полюса фибриллами. Плохо окрашиваются по Граму и Романовскому—Гимзе. Выявляются при импрегнации серебром, а также с помощью фазово-контрастной и темнопольной микроскопии.

Биохимические и культуральные свойства. Патогенные для человека виды — микроаэрофилы. Они не культивируются на искусственных питательных средах. Непатогенные трепонемы — строгие анаэробы. Растут на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, кусочки почечной и мозговой ткани кролика, в анаэробных условиях при 35 °С. Трепонемы являются хемоорганотрофами. Каталазо- и оксидазоотрицательны. Встречаются как ферментирующие, так и неферментирующие углеводы виды, некоторые виды продуцируют индол. При неблагоприятных условиях образуют цисты.

Распространение в природе. Свободноживущие формы не встречаются. У различных животных обитают в ротовой полости, пищеварительном тракте и половых органах. В состав микрофлоры ротовой полости человека входят *T. denticola*, *T. macrodenticum*, *T. orale*, *T. vincentii*. Последний вид в ассоциации с фузобактериями вызывает развитие фузоспирохетоза — некротической ангины Венсана—Плаута.

В патологии человека имеют значения два вида *T. pallidum*, разделенный на три подвида: *T. pallidum* (возбудитель сифилиса), *T. endemicum* (возбудитель беджель) и *T. pertenue* (возбудитель фрамбезии) и *T. carateum* (возбудитель пинты).

16.8.1.1. Возбудитель сифилиса (*T. pallidum*)

Был открыт в 1905 г. Ф. Шаудином и Э. Гоффманом.

Морфология и тинкториальные свойства. Типичны для рода *Treponema*. *T. pallidum* обладает тремя типами движения: вращением вокруг прямой оси, изгибанием под углом и поступательным волнообразным (маятникообразным) перемещением. Сгибание клетки под прямым углом без потери спиралевидной формы является важным дифференциальным признаком рода *Treponema*.

Жизненный цикл возбудителя включает в себя спиралевидную форму, зернистую стадию, стадию кистоподобных сферических тел (цисты). Цисты являются формами устойчивого выживания в неблагоприятных условиях. Существуют также L-формы и фильтрующиеся формы *T. pallidum/pallidum*.

Биохимические и культуральные свойства. Возбудитель сифилиса относится к облигатным паразитам, поэтому он не культивируется на искусственных питательных средах. Биохимические свойства вследствие некультивируемости изучены плохо.

Антигенная структура. Обладает сложной антигенной структурой. Имеет специфический термолabile антиген и неспецифический липоидный антиген. Последний по составу идентичен кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца. Представляет по химической структуре дифосфатил глицерин.

Факторы патогенности изучены плохо. В процессе прикрепления к клеткам участвуют адгезины, синтез которых происходит, возможно, при попадании возбудителя в организм человека. Липопротеины участвуют в развитии иммунопатологических процессов. *T. pallidum/pallidum* не продуцирует сильнодействующие эк-

зотоксины, обладая тем не менее цитотоксической активностью в отношении нейробластов и других клеток. Имеются протеины, сходные с бактериальными гемолизинами.

Резистентность. Чувствителен к высушиванию, солнечным лучам, дезинфицирующим веществам, нагреванию. При нагревании до 55 °С гибнет в течение 15 мин, при 100 °С — мгновенно. На предметах домашнего обихода сохраняет заразительность до высыхания. Цисты и L-формы являются формами устойчивого выживания в неблагоприятных условиях.

Эпидемиология. Сифилис относится к строгой антропонозной инфекции — болеют только люди. Впервые врачами были установлены случаи заболевания сифилисом среди испанцев после открытия Колумбом Нового Света, а в результате войн оно широко распространилось в Европе и быстро достигло эпидемического уровня. Половой путь передачи инфекции был установлен достаточно быстро и был назван А. Паре «*Lues Venerea*» («любовная чума»). Сам термин «сифилис» предложил Д. Фракасторо (1525), который в стихотворной форме описал это заболевание у пастуха по имени Сифилус. Заражение происходит, как правило, контактно-половым, реже контактно-бытовым и трансплацентарным путями. Возможно заражение кровью, собранной у инфицированных лиц на раннем этапе инфекции. Поэтому для разрушения возбудителя кровь консервируют при $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 дней.

Патогенез и клиническая картина. Сифилис (*Lues*) — хроническое венерическое заболевание с циклическим течением, затрагивающее в процессе развития инфекции все органы и ткани человека. Проникшие в организм трепонемы из места входных ворот попадают в регионарные лимфатические узлы, где размножаются. Из лимфатических узлов возбудитель попадает в кровяное русло, где прикрепляется к эндотелиальным клеткам, вызывая эндартериит, ведущий к развитию васкулитов и последующему тканевому некрозу. С кровью трепонемы разносятся по всему организму, обсеменяя различные органы и ткани: печень, почки, костную, нервную и сердечно-сосудистую системы.

Болезнь протекает в несколько циклов. Инкубационный период составляет 3–4 нед. *Первичный период* характеризуется появлением *твердого шанкра* (язвочки с твердыми краями на месте внедрения возбудителя — слизистых оболочках половых органов, рта, ануса), увеличением и воспалением лимфатических узлов. Его длительность

6–7 нед. Затем наступает *вторичный период*, который длится годами. Он характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках папулезных, везикулярных или пустулезных высыпаний, в которых содержится большое количество живых трепонем, а также поражением печени, почек, костной, нервной и сердечно-сосудистой систем. В этот период больной наиболее заразен. Высыпания могут самопроизвольно исчезать, а при ослаблении защитных сил организма появляться вновь. При отсутствии лечения наступает *третичный период*, который длится десятилетиями и характеризуется образованием сифилитических бугорков (гумм) как результат развития в организме иммунопатологического процесса. Гуммы склонны к распаду, вызывая деструктивные изменения в пораженных органах и тканях. Без лечения наступает *четвертичный период* — нейросифилис, характеризующийся развитием прогрессирующего паралича вследствие поражения центральной нервной системы.

Иммунитет. Защитный иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. В ответ на антигены возбудителя в организме образуются антитела, которые являются свидетелями инфекционного процесса, также развивается ГЗТ. Гуморальный иммунный ответ характеризуется первичным образованием неспецифических антител, исторически называемых реакинами, к липоидному антигену возбудителя. Титр этих антител в процессе уменьшения в организме количества трепонем падает. Специфические антитела на белковый антиген появляются позже. Они длительно сохраняются независимо от присутствия трепонем в организме.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический и серологический методы в зависимости от стадии заболевания, а также ПЦР. Бактериоскопическое исследование проводят при первичном сифилисе (рис. 16.10) и в период высыпаний при вторичном сифилисе. Материалом для исследования служат отделяемое твердого шанкра, пунктаты лимфатических узлов, материал из кожных высыпаний.

Серологическое исследование включает комплекс серологических реакций, среди которых имеются отборочные неспецифические тесты, применяемые для обследования населения на сифилис, и диагностические тесты, подтверждающие диагноз.

Отборочные тесты ставят с кардиолипновым антигеном, а диагностические тесты — с трепонемальным специфическим антигеном.

К отборочным тестам относится реакция микропреципитации или ее аналоги: *VDRL* (от англ. *venereal disease research laboratory*), *RPR* (от англ. *rapid plasma reagin*) — флоккуляционные тесты и РПГА с кардиолипновым антигеном. Эти реакции бывают положительными на ранних этапах заболевания. Ранее ставилась РСК (реакция Вассермана) с кардиолипновым и трепонемальным антигенами. Отборочные тесты с кардиолипновым антигеном в количественном варианте постановки, при котором сыворотка разводится, позволяя определить титр антител, используют для контроля эффективности лечения. Их недостатком являются ложноположительные результаты у лиц, страдающих заболеваниями, сопровождающимися деструкцией тканей организма (малярия, онкологические заболевания, коллагенозы и др.).

Высококчувствительными и высокоспецифичными реакциями на сифилис являются тесты, в которых в качестве антигена используется ультразвуковой экстракт трепонем, выращенных в яичке кролика. К ним относятся ИФА, РПГА, РИФ (непрямая) иммуноблот. Они являются диагностически подтверждающими тестами. В связи с длительным сохранением специфических антител в организме эти реакции не могут быть использованы для оценки эффективности лечения. Они также будут положительными у больных фрамбезией и беджель.

Из молекулярно-биологических методов чаще всего используют ПЦР, основанную на детекции ДНК *T. pallidum/pallidum* путем амплификации участка гена поверхностного антигена с молекулярной массой 47 кД, а также выявления 16S РНК *T. pallidum/pallidum*. Аналитическая чувствительность этого метода составляет 400 копий ДНК в 1 мл.

Лечение. Используют антибиотики пенициллинового ряда и висмутсодержащие препараты.

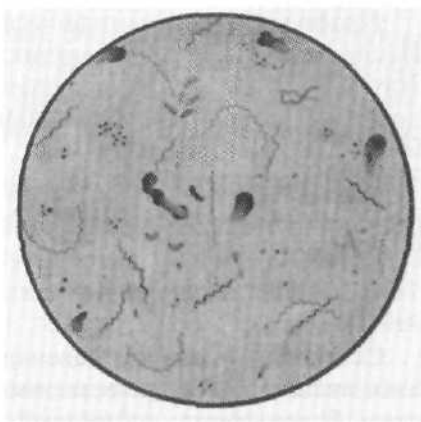


Рис. 16.10. *Treponema pallidum* в отделяемом твердого шанкра при окраске по Романовскому–Гимзе

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика заключается в пропаганде здорового образа жизни, санитарно-просветительной работе среди молодежи. Проводится обязательный серологический контроль доноров, беременных и больных, поступающих во все стационары, а также в группах риска (проститутки, гомосексуалисты, наркоманы) с целью своевременного выявления и эффективного лечения больных сифилисом.

16.8.1.2. Другие патогенные трепонемы и вызываемые ими заболевания

Основным отличием невенерических трепонематозов от сифилиса является доброкачественность течения. Клиническая картина здесь более стерта, на первый план выходят поражения кожи и слизистых оболочек. Эти заболевания передаются половым путем, хотя гораздо чаще имеет место контактно-бытовой путь передачи. Лабораторная диагностика (те же методы, что и при сифилисе) используется для того, чтобы дифференцировать трепонематозы от кожных заболеваний.

Возбудителем *фрамбезии* (тропической гранулемы) является *T. pallidum* (подвид *pertenue*). Эта трепонема не является патогенной для лабораторных животных, неустойчива во внешней среде. По морфологии практически не отличается от *T. pallidum/pallidum*. Заболевание распространено в странах Центральной Африки, Южной Азии и Латинской Америки. Путь передачи — контактно-бытовой. Чаще болеют дети. В месте внедрения развивается первичный аффект — фрамбезиома (пустулезная бляшка). В дальнейшем могут развиваться тяжелые язвенно-гуммозные поражения костей. Поскольку современные методы не позволяют дифференцировать это заболевание с сифилисом, диагноз ставится клинически.

Возбудителем *пинты* является *T. carateum*, которая по морфологическим свойствам не отличается от *T. pallidum*. Встречается в странах Латинской Америки, реже в Центральной Африке, передается контактным путем, а также насекомыми. Заболевание начинается с появления на коже красно-коричневой папулы, затем происходит генерализация процесса. Развивается гиперкератоз подошв и ладоней, выпадают волосы. Позднее на пораженных местах формируются участки депигментации. Возбудитель легко обнаружить в пораженных участках кожи методом темнопольной микроскопии.

При эндемическом сифилисе — *беджеле* — возбудителем является *T. pallidum*, подвид *endemicum*. Морфология этой трепонемы также аналогична морфологии *T. pallidum/pallidum*. В виде эндемических очагов беджель регистрируется в Северной Африке, Турции, Индии, Австралии. Основной путь передачи контактный. Чаще болеют дети.

Клиническая особенность беджеля состоит в отсутствии первичного аффекта. Вначале появляется сыпь, как при вторичном сифилисе, позднее развиваются гуммозные поражения, как при позднем сифилисе.

16.8.2. Боррелии (род *Borrelia*)

Род *Borrelia* включает более 30 видов спирохет. Непатогенный вид *B. buccalia* входит в состав постоянной микрофлоры полости рта. Патогенные виды рода *Borrelia* вызывают как антропонозные (возвратный тиф), так и зоонозные (эндемический возвратный тиф, болезнь Лайма) инфекционные заболевания с трансмиссивным путем передачи возбудителей через клещей и вшей. Боррелии обладают уникальным, не имеющим аналогов среди других бактерий генетическим аппаратом, который состоит из небольших размеров линейной хромосомы и набора циркулярных плазмид. Боррелии представляют собой тонкие спирохеты размером 0,3–0,6×20 мкм с 3–10 крупными завитками. Двигательный аппарат состоит из 15–20 фибрилл. Они хорошо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому–Гимзе окрашиваются в сине-фиолетовый цвет. Боррелии могут культивироваться на сложных питательных средах, содержащих сыворотку, асцит, тканевые экстракты, при 28–35 °С в атмосфере 5–10% CO₂, а также в куриных эмбрионах при заражении в желточный мешок. Чувствительны к высушиванию и нагреванию. При 45–48 °С гибнут в течение 30 мин. Устойчивы к низким температурам и замораживанию.

16.8.2.1. Возбудители возвратных тифов

Возвратные тифы — группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых боррелиями, характеризующихся острым началом, приступообразной лихорадкой, общей интоксикацией. Различают эпидемический и эндемический возвратные тифы.

Эпидемический возвратный тиф — антропонозная инфекция, возбудителем которой является *B. recurrentis*, впервые описанная в 1868 г. О. Обермейером.

Единственным источником возбудителя является лихорадящий больной, в периферической крови которого находятся боррелии. Переносчиком возбудителя являются вши (лобковые, платяные, головные), реже клопы, которые становятся заразными на 6–28-й день после инфицирующего укуса. Человек заражается при втирании гемолимфы раздавленных вшей в кожу, при расчесывании места укуса. Заболевание встречается во время социальных бедствий и войн. На территории РФ в настоящее время не регистрируется.

Эндемический (клещевой) возвратный тиф — зоонозное природно-очаговое заболевание. Возбудители представлены более 20 видами боррелий, циркулирующих в различных природных очагах тропиков и субтропиков разных стран. Так, *B. duttonii* характерна для Африки, *B. persica* — для Азии, *B. caucasica* — для Кавказа, Закавказья, Украины. Резервуаром в природе являются грызуны, ряд других животных, а также аргасовые клещи, у которых микроб передается трансовариально. Человек заражается через укусы клещей рода *Ornithodoros*.

Возбудителей эпидемического и эндемического возвратных тифов дифференцируют в биологической пробе.

Патогенез и клиническая картина. Патогенез и клинические проявления обоих типов возвратных тифов схожи. Инкубационный период длится 3–14 дней. Попавшие в организм боррелии внедряются и захватываются клетками лимфоцитарно-макрофагальной системы, размножаются в них и попадают в большом количестве в кровь, вызывая лихорадку (повышение температуры тела до 39–40 °С), головную боль, озноб. Каждая такая атака заканчивается повышением титра антител. Взаимодействуя с ними, боррелии образуют агрегаты, которые нагружаются тромбоцитами, вызывая закупорку капилляров, вследствие чего происходит нарушение кровообращения в органах. Под влиянием антител большая часть боррелий погибает. Однако в связи с особенностью строения генетического аппарата происходит вариация антигенного состава боррелий. Это является результатом того, что часть генов, кодирующих антигены, локализована на разных плаزمидеах и находится периодически в неактивной молчащей форме. В результате межгенных перегруппировок происходят активация молчащего гена и появление нового антигенного варианта, а так как антитела были выработаны к одному определенному варианту, то новые антигенные варианты боррелий размножаются и вызывают рецидив за-

болевания. Это повторяется от 3 до 20 раз. Прогноз эндемического возвратного тифа благоприятный. Летальность при эпидемическом возвратном тифе не более 1%.

Иммунитет. Иммунитет к эпидемическому возвратному тифу гуморальный непродолжительный. В эндемических очагах коренное население к возбудителю эндемического возвратного тифа, циркулирующего в очаге, располагает иммунитетом.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический метод: исследование крови больного на высоте приступа лихорадки путем окрашивания толстой капли крови по Романовскому—Гимзе или темнопольную микроскопию висячей капли крови. Биопробу ставят для дифференциации *B. recurrentis* от возбудителей эндемического возвратного тифа: морские свинки легко заражаются возбудителями клещевого возвратного тифа, а белые мыши и крысы — *B. recurrentis*. В качестве вспомогательного используют серологический метод с постановкой ИФА и непрямой РИФ.

Лечение. Применяют этиотропную антибиотикотерапию (антибиотики тетрациклинового и пенициллинового ряда).

Профилактика включает борьбу с переносчиками и с завшивленностью населения. Специфическая иммунопрофилактика отсутствует.

16.8.2.2. Возбудители болезни Лайма (*B. burgdorferi*, *B. garini*, *B. afzelii*)

Болезнь Лайма (синонимы: хроническая мигрирующая эритема, клещевой иксодовый боррелиоз) является хронической инфекцией с поражением кожи, сердечной и нервной систем, суставов. Впервые заболевание было описано в 1909 г. Афцелиусом (*Afzelius*).

Возбудителем болезни Лайма в Северной Америке является вид *B. burgdorferi*, который впервые был открыт в 1975 г. при обследовании детей, больных артритами, а в 1982 г. выделен из иксодового клеща У. Бургдорфером. На европейском и азиатском континентах чаще всего возбудителями этого заболевания являются *B. garini*, *B. afzelii*, которые различаются между собой по антигенной структуре. К настоящему времени выделено более 10 близких видов боррелий, циркулирующих в различных очагах на территории разных стран.

Морфология и культуральные свойства. Возбудители болезни Лайма представляют типичные по морфологическим и тинктори-

альным свойствам боррелии, которые хорошо культивируются на питательных средах при выделении из клещей. Выделить возбудитель из материала от больного (крови, ликвора) удается редко.

Антигенная структура. Обладают сложной антигенной структурой. Имеют белковые антигены фибриллярного аппарата (p41) и цитоплазматического цилиндра (p93), антитела к которым появляются на ранних этапах инфекции, но не обладают защитными свойствами. Протективную активность имеют антигены, представленные липидомодифицированными интегральными белками наружной мембраны, обозначаемыми 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.

Антигенный состав подвержен вариациям в процессе жизненного цикла боррелий. При культивировании на питательных средах и нахождении в организме человека на поздних стадиях заболевания у боррелий преобладает антиген *OspA*, тогда как при пребывании в клеще и в организме человека на ранних этапах заболевания преобладает антиген *OspC*.

Факторы патогенности. Липидомодифицированные белки наружной мембраны обеспечивают способность боррелий прикрепляться и проникать в клетки хозяина. В результате взаимодействия с макрофагами происходит выделение ИЛ-1, индуцирующего воспалительный процесс. В процессе развития иммунопатологических реакций, приводящих к развитию артритов, принимают участие *OspA* — протеин и белок теплового шока, который идентичен по своей структуре и молекулярной массе таковому у человека. Он начинает синтезироваться при 37 °С.

Распространение в природе и эпидемиология. Резервуаром возбудителей в природе являются мелкие млекопитающие, главным образом лесные белолопчатые мыши. Заболевание передается человеку через укусы клещей рода *Ixodes* и распространено в ареале обитания этих клещей на территории Северной Америки, Австралии, Европы и Азии. В России зарегистрировано 50 эндемических очагов. От человека к человеку заболевание не передается.

Патогенез и клиническая картина. После укуса клеща возбудитель локализуется в месте внедрения. После лимфогенной и гематогенной диссеминации он проникает в кровь и далее в ткани с клиническими проявлениями поражения сердца, центральной

нервной системы и суставов. Заболевание сопровождается развитием аутоиммунных и иммунопатологических процессов.

Инкубационный период 3–32 дня с момента укуса. На месте укуса образуется папула, совпадающая с началом заболевания.

Клиническая картина подразделяется на три стадии:

- **I** — мигрирующая эритема, которая сопровождается развитием гриппоподобных симптомов, лимфаденита и появлением в месте укуса клеща кольцевидной эритемы, которая быстро увеличивается в размерах;
- **II** — развитие доброкачественных поражений в сердце (миокардит) и центральной нервной системе (асептический менингит, мононевриты), которые появляются на 4–5-й нед заболевания и протекают в течение одного или нескольких месяцев;
- **III** — развитие артритов крупных суставов через 6 нед и более от начала заболевания.

Течение болезни доброкачественное, прогноз благоприятный.

Иммунитет гуморальный видоспецифический к антигенам клеточной стенки боррелий.

Микробиологическая диагностика. Используют бактериоскопический, серологический методы и ПЦР в зависимости от стадии заболевания. Материалами для исследования являются биоптаты кожи, синовиальная жидкость, ликвор, сыворотка крови. На I стадии заболевания проводят бактериоскопическое исследование биоптатов кожи из эритемы. Начиная со II стадии заболевания (3–6 нед) осуществляют серологическое исследование, определяя IgM или нарастание титра IgG с помощью ИФА или непрямой РИФ.

Лечение. Этиотропная антибиотикотерапия фторхинолонами или антибиотиками тетрациклинового ряда.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Неспецифическая профилактика сводится к использованию защитной одежды и борьбе с клещами.

16.8.3. Лептоспиры (род *Leptospira*)

Лептоспироз — острая зоонозная природно-очаговая инфекция, с преимущественным поражением капилляров печени, почек и центральной нервной системы, сопровождающаяся развитием интоксикации, геморрагического синдрома и желтухи.

Возбудителем лептоспироза являются различные серовары вида *L. interrogans* рода *Leptospira* семейства *Leptospiraceae*, класса *Spirochaetes*.

Морфология. Лептоспиры — тонкие спирохеты размером 0,07–0,15×24 мкм с изогнутыми концами. Двигательный аппарат представлен идущими от каждого полюса клетки по одной фибрилле. Число завитков 20–40. Слабо окрашиваются анилиновыми красителями, поэтому трудноразличимы на препаратах, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Легкоразличимы при микроскопии в темном поле и фазово-контрастной микроскопии. Обладают уникальным строением генома — наличием 2 кольцевых хромосом.

Культуральные и биохимические свойства. Аэробы. Источником углерода и энергии служат липиды. Каталазо- и оксидазоположительны. Культивируются на питательных средах, содержащих сыворотку или сывороточный альбумин, при 28–30 °С. Растут медленно (лаг-фаза длится 2–8 сут, логарифмическая фаза роста — 3–8 сут). Делятся поперечным делением, цист не образуют.

Антигенная структура. Содержат общеродовой антиген белковой природы, выявляемый в РСК, а также вариантоспецифический поверхностный антиген липополисахаридной природы, выявляемый в реакции агглютинации. Таксономическим критерием для лептоспир служит антигенный состав. Основным таксоном является серовар. Известно 250 сероваров, которые объединены более чем в 25 серогрупп.

Факторы патогенности. Некоторые серовары обладают липазой, гемолитическими свойствами, продуцируют плазмокоагулазу, фибринолизин, цитотоксины.

Резистентность. Чувствительны к высыханию, нагреванию, низким значениям рН, дезинфицирующим веществам. При нагревании до 56 °С погибают в течение 25–30 мин. Кипячение убивает микроб мгновенно. В водоемах сохраняется до 30 дней, во влажных и щелочных почвах — до 280 дней, на пищевых продуктах — 1–2 сут.

Эпидемиология. Резервуаром в природе является более 100 видов диких и домашних животных. Непрерывность процесса циркуляции патогенных лептоспир в природе обеспечивается их способностью к колонизации эпителия извитых канальцев коркового слоя почек животных, у которых формируется хроническое носительство. У грызунов лептоспироз протекает всегда бессимптомно,

у домашних животных лептоспироз протекает как бессимптомно, так и в хронически выраженной форме. Инфицированные лептоспирами животные выделяют их с мочой, контаминируя окружающую среду. Больной человек является тупиком инфекции и не имеет практического значения как ее источник. Основной путь передачи водный. Возможны также алиментарный и контактный пути передачи.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период 7–10 дней. Входные ворота; слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, полости рта, глаз, носа, поврежденные кожные покровы. Проникнув в организм, микроб с кровью разносится к органам ретикулоэндотелиальной системы (печень, почки), где размножается и вторично поступает в кровь, что совпадает с началом заболевания.

Возбудитель поражает капилляры почек, печени, центральную нервную систему, приводя к развитию геморрагий в этих органах. Болезнь сопровождается лихорадкой, интоксикацией, желтухой, развитием почечной недостаточности, асептического менингита. Летальность колеблется от 3 до 40%.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется прочный гуморальный серовароспецифический иммунитет.

Диагностика. Материалом для исследования служат кровь, моча, сыворотка крови, ликвор в зависимости от стадии заболевания. Для диагностики используют бактериоскопический (обнаружение лептоспир в темнопольном микроскопе), бактериологический, серологический методы, биопробу на кроликах-сосунках и морских свинках и ПЦР. На 1-й неделе заболевания возбудитель можно обнаружить в крови, в период разгара заболевания — в моче и ликворе. В связи с тем что эффективность бактериологического метода ограничена из-за длительности проведения анализа (около 3 мес), ведущее место занимает серологический метод, при котором выявляют в крови антитела, а в биологических жидкостях — антигены лептоспир. Золотым стандартом метода является реакция микропреципитации с эталонным набором живых культур лептоспир по схеме, предложенной ВОЗ. Антитела можно определить с конца 1-й нед заболевания в диагностическом титре 1:100. В качестве экспресс-диагностики на 1-й нед заболевания определяют IgM ИФА и ДНК возбудителя ПЦР. Современными направлениями в лабораторной диагностике лептоспироза является обнаружение

антигенов возбудителя при помощи ИФА, РОНГА для ранней диагностики лептоспироза.

Лечение проводят введением гетерологичного противолептоспирозного иммуноглобулина совместно с этиотропной антибиотикотерапией.

Профилактика. Специфическая профилактика проводится вакцинацией по эпидемиологическим показаниям убитой нагреванием корпускулярной вакциной, содержащей 4 основные серогруппы возбудителя. Неспецифическая профилактика сводится к борьбе с грызунами, проведению зооветеринарных мероприятий и соблюдению личной гигиены.

16.8.4. Кампилобактерии (род *Campylobacter*)

Таксономия. Род *Campylobacter* (от греч. *campylos* — кривой, изогнутый) включает 16 видов. В патологии человека наибольшее значение имеют *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. fetus*, *C. intestinales*.

Морфология, культуральные, биохимические и антигенные свойства. Грамотрицательные извитые подвижные бактерии, не образующие ни спор, ни капсулы. В мазках из патологического материала располагаются попарно в виде крыльев летящей чайки. Микроаэрофилы не ферментируют сахара, в качестве источника энергии используют аминокислоты, обладают окислительным метаболизмом. Растут при пониженном парциальном давлении кислорода в атмосфере 5–10% CO₂ на сложных питательных средах с добавлением антибиотиков для удаления сопутствующей флоры: грамотрицательной — полимиксина, грамположительной — ванкомицина, грибов — амфотерицина. Большинство видов, за исключением *C. intestinales*, являются терморезистентными, способными расти при 42 °С. Обладают оксидазной и каталазной активностью. Дифференциация внутри рода проводится по способности гидролиза гиппурата и индоксил-ацетата и способности роста при 42 °С. Имеет О- и Н-антигены, по которым подразделяются на 60 сероваров.

Резистентность. Чувствительны к нагреванию, дезинфектантам, кислороду воздуха.

Факторы патогенности. Эндо- и экзотоксины (энтеротоксин и шитотоксин), поверхностные структуры, обеспечивающие адгезию.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. Кампилобактериоз — зооантропонозная инфекция с фекально-оральным ме-

ханизмом передачи, протекающая чаще всего в виде вспышек энтероколитов; у детей и иммунодефицитных лиц может протекать в виде системной инфекции. Имеются случаи внутрибольничной инфекции, вызванной *C. intestinales*.

Важнейший источник инфекции — сельскохозяйственные животные. Отмечена адаптации определенных видов возбудителя к определенным видам животных: *C. jejuni*, являющийся наиболее частым возбудителем энтероколитов у людей, выделяется от крупного рогатого скота и птицы; *C. coli* — от свиней, *C. lari* — из устриц. Пути передачи водный, алиментарный, контактно-бытовой. Заболевание, протекающее в форме энтероколита, после инкубационного периода, равного 2–3 дням, начинается остро с водянистого поноса как следствие действия энтеротоксина, который сменяется кровавым стулом — результат действия цитотоксина. Расстройства кишечника сопровождаются лихорадкой и абдоминальными болями.

Микробиологическая диагностика. Основной метод — бактериологический. Материалом для исследования служат кровь, ликвор, испражнения, рвотные массы (в зависимости от формы заболевания); продукты питания, воду помещают в специальную среду накопления, содержащую соли железа, пируват, тиогликолят, лизированную лошадиную кровь, антибиотики, и инкубируют в CO_2 -инкубаторе в течение 24–46 ч. После этого делают пересев на специальные элективные среды, которые инкубируют в CO_2 -инкубаторе в течение 1–5 сут. После чего проводят межвидовую идентификацию по биохимическим свойствам и чувствительности к температуре.

В качестве дополнительных методов проводят серологическое исследование (РИФ, РПГА) и ПЦР. Экспресс-диагностику проводят с помощью РИФ.

Лечение — этиотропная антибиотикотерапия (эритромицин, ципрофлоксацин).

Специфическая профилактика не разработана. Проводятся противоэпидемические и противоэпизоотические мероприятия.

16.8.5. Хеликобактерии (род *Helicobacter*)

Таксономия. Род *Helicobacter* (от греч. *helios* — солнце) включает около 8 видов, из которых в патологии человека наибольшее значение имеет вид *H. pylori*.

Морфология, культуральные и биохимические свойства. Грамотрицательные извитые неспорообразующие подвижные бактерии, капсулу не образуют. Подвижность обеспечивается пучком жгутиков, расположенных на одном из полюсов клетки. В мазках из патологического материала располагаются попарно в виде крыльев летящей чайки. Микроаэрофилы. Растут на сложных питательных средах, содержащих лошадиную сыворотку, антибиотики для подавления роста сопутствующей флоры, крахмал, активированный уголь, при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 3–5 суток.

Не ферментирует сахара. Родовым дифференцирующим признаком является способность расщеплять мочевины. Обладают оксидазной и каталазной активностью. Продуцирует липазу, в том числе фосфолипазу А.

Резистентность. Чувствителен к факторам внешней среды, pH ниже 6,0, нагреванию, дезинфектантам, антибиотикам метронидазолу и кларитромицину.

Факторы патогенности и антигенная структура. Факторы патогенности обеспечивают выживание микроба в кислой среде и колонизацию слизистой оболочки желудка. К ним относятся адгезины, фосфолипаза А, эндотоксин, фермент уреазы, в результате действия которого образуется большое количество аммиака, приводящее к понижению кислотности желудочного сока и повреждению слизистой оболочки. Цитотоксин участвует в развитии хронического атрофического гастрита и язвы желудка в результате вакуолизации и повреждения клеток эпителия желудка. Антигенной активностью обладают уреазы, цитотоксин, белки теплового шока (*HSP A, B*).

Эпидемиология. Источником инфекции является человек, который выделяет возбудитель с фекалиями. Инфекция передается фекально-оральным механизмом, пищевым, контактно-бытовым и водным путями. В воде микроб сохраняется в некультивированной форме. Возможно заражение через контаминированные медицинские инструменты при эндоскопических исследованиях. Отмечена передача возбудителя в пределах одной семьи.

Патогенез и клиническая картина. *H. pylori* представляет хроническую инфекцию, которая протекает в виде гастритов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Играет роль в развитии рака желудка. Возбудитель вызывает интенсивную воспалительную реакцию в оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки с нару-

шением целостности эпителиального слоя и образованием микроабсцессов.

Иммунитет. У инфицированных *H. pylori* лиц в сыворотке определяются специфические антитела. IgG, IgA персистируют в высоких титрах у лиц с хроническим течением инфекции.

Микробиологическая диагностика. Проводится гистологическое, бактериологическое исследование и ПЦР биопсийного материала, взятого при эндоскопии желудка и двенадцатиперстной кишки, а также серологическое исследование путем обнаружения методом ИФА антител к уреазе и цитотоксину. В качестве экспресс-диагностики ставится тест на обнаружение уреазы в биопсийном материале.

Лечение. Этиотропная терапия антибиотиками (метронидазол, кларитромицин) и солями висмута по определенной схеме.

Специфическая профилактика не разработана.

16.9. Риккетсии (семейство *Rickettsiaceae*)

Порядок *Rickettsiales* класса *Proteobacteria* домена *Bacteria* объединяет α_1 -протеобактерии двух родов семейства *Rickettsiaceae* (*Rickettsia* и *Orientia*) и 4 родов семейства *Anaplasmataceae* (*Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*).

Термин «риккетсии», введенный Н. da Rocha-Lima (1916) в честь американского исследователя *H. Ricketts*, описавшего возбудитель лихорадки Скалистых гор, объединяет обширную группу грамтрицательных микроорганизмов, тесно связанных в своей жизнедеятельности с членистоногими. Риккетсии имеют ряд общих свойств:

- они являются облигатными внутриклеточными паразитами;
- риккетсии не способны к росту на питательных средах;
- их биологические свойства связаны с паразитизмом у членистоногих (клещи, вши, блохи);
- они имеют ряд особенностей в строении, размножении, биохимических, генетических и иммунобиологических характеристиках;
- вызываемые риккетсиями заболевания (риккетсиозы) характеризуются своеобразием клиники и эпидемиологии. Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий главным образом в эндотелиальных клетках кро-

веносных сосудов, особенно мелких, и сосудорасширяющим действием токсичных субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения;

- они требуют специальных (риккетсиологических) методов изучения.

Генетические исследования свидетельствуют об эволюционном родстве риккетсий и митохондрий эукариотов, наличии у них общего предшественника, давшего начало митохондриям, что сыграло определяющую роль в возникновении эукариотического мира. Митохондрии и современные риккетсии имеют ряд общих свойств (структура генома, морфология, аэробный тип дыхания и особенности метаболизма).

16.9.1. Семейство *Rickettsiaceae*

Семейство включает представителей двух родов — *Rickettsia* и *Orientia*.

Среди облигатных внутриклеточных микроорганизмов порядка *Rickettsiales* особое место занимают представители рода *Rickettsia* в связи с их эволюционным родством с митохондриями эукариотов. В состав рода входит 22 вида, которые выделены в две группы: клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и сыпного тифа (СТ). Содержание Г-Ц в ДНК исследованных видов 30–32,5 мол.%. Типовой вид — *Rickettsia prowazekii* da *Rocha-Lima*, 1916 (риккетсия Провачека).

К группе СТ отнесены *R. prowazekii* — возбудитель эпидемического, передаваемого вшами сыпного тифа и болезни Брилла и *R. typhi* — возбудитель эндемического (крысиного или блошиного) сыпного тифа, остальные 18 видов — к группе КПЛ. Два вида входят в так называемую группу предшественников.

Возбудитель лихорадки цуцугамуши *Orientia tsutsugamushi* перенесен из группы цуцугамуши рода *Rickettsia* в самостоятельный род *Orientia*.

Микроэкология, круг хозяев и естественного обитания. Экологической микроншей представителей рода *Rickettsia* служит цитоплазма, для ряда из них (риккетсии группы КПЛ) — и ядро эукариотической клетки, где они размножаются свободно, без окружения паразитофорной вакуолью. Этим они отличаются от коксиилл Бернета, представителей семейства *Anaplasmataceae* и

хламидий, микронишей для которых являются фагосома и фаголизосома. Экологические особенности риккетсий обусловлены их облигатным внутриклеточным паразитизмом с широким кругом филогенетически далеко отстоящих друг от друга хозяев — кровососущих членистоногих (клещей, вшей, блох) и их теплокровных прокормителей — грызунов, насекомоядных, сумчатых, копытных и других млекопитающих и птиц.

Риккетсии и риккетсиоподобные микроорганизмы широко распространены среди членистоногих, в том числе у вшей, блох, комаров, клопов, клещей. Принято считать их эндосимбионтами, находящимися в мутуалистических отношениях с хозяевами — членистоногими. Высокая адаптация к организму членистоногих риккетсий, в том числе патогенных для позвоночных животных, позволяет рассматривать их в качестве первичных хозяев риккетсий. Вместе с тем многие виды риккетсий патогенны для человека и животных, что определяет их медицинское и ветеринарное значение.

Риккетсии имеют широкий диапазон патогенности и могут быть разделены по этому признаку на три группы: классические патогены, новые патогены и симбионты эукариотических клеток, преимущественно насекомых. К классическим патогенам относятся представители группы СТ (*R. prowazekii*, *R. typhi*), а также три наиболее значимых представителя группы КПЛ с широким географическим распространением: *R. rickettsii* — возбудитель пятнистой лихорадки Скалистых гор, *R. conorii* — возбудитель марсельской или средиземноморской лихорадки, *R. sibirica* — возбудитель клещевого сыпного тифа (клещевого риккетсиоза Северной Азии). Кроме того, некоторые патогены группы КПЛ имеют локальные ареалы (*R. australis*, *R. japonica*) или их распространение слабо изучено (*R. akari*).

Вторая группа (новые патогены) включает *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. honei*, *R. africa*, *R. mongolotimonae*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, *R. canadensis*, *R. hulinii*, *R. heilongjiangensis*; заболеваемость инфекциями, вызванными ими, связана с увеличением контактов населения с природными очагами, часто на фоне снижения иммунной резистентности.

Риккетсии группы КПЛ — клещевые микроорганизмы с эффективной трансвариальной и трансфазовой передачей. Основными хозяевами риккетсий этой группы являются клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Amblyomma*.

Морфологические и тинкториальные свойства. Риккетсии — мелкие плеоморфные микроорганизмы от кокковидных до палочковидных, иногда нитевидные, однако чаще короткие палочки размером $0,3-0,6 \times 0,8-2,0$ мкм, у некоторых видов длиной до 4 мкм перед делением клеток. Размножение риккетсий происходит бинарным делением вегетативных форм. Жгутиков и капсул нет, но на электронных микрофотографиях клеток, подвергнутых минимальным лабораторным манипуляциям, виден внешний слой аморфного материала (микрокапсула). Риккетсии — грамтрицательные микроорганизмы, плохо окрашиваются обычными анилиновыми красителями. Удерживают основной фуксин. Наиболее часто применяют модификацию окраски по П.Ф. Здродовскому. При этом риккетсии окрашиваются в ярко-розовый или рубиново-красный цвет, цитоплазма клеток — в голубой цвет, ядра — в синий цвет.

Риккетсии имеют сходное с классическими грамтрицательными бактериями строение клетки. При изучении поверхностных структур риккетсий выявлены, как у многих бактерий, волосовидные придатки или фимбрии. С наличием жгутикоподобных образований (актиновых хвостов) связана подвижность. У ряда видов отмечают наличие вегетативных и покоящихся форм.

Культуральные свойства. Облигатный характер внутриклеточного паразитизма риккетсий требует для их развития компонентов клеток хозяина. Распространенными методами культивирования служат метод накопления в тканях желточного мешка развивающихся куриных эмбрионов по Коксу и культуры эукариотических клеток в условиях пониженного метаболизма. Для экспериментального воспроизведения инфекции и выделения штаммов патогенных риккетсий применяют различные виды чувствительных к определенным видам риккетсий животных, чаще морских свинок-самцов, хомячков, членистоногих.

Особенности физиологии. Риккетсии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, время их генерации составляет не менее 8–9 ч. Риккетсии имеют осмотически активную клеточную мембрану, содержащую специфические переносчики для транспорта субстратов. У риккетсий обнаружены ферментные системы, в частности трансаминазы, глутаматоксидазная система, с помощью которых осуществляется в клетке хозяина автономный метаболизм этих микроорганизмов.

Наличие системы транспорта АТФ—АДФ и собственного синтеза АТФ при окислении глютаминовой кислоты указывает на два типа использования риккетсиями АТФ. При размножении риккетсии получают АТФ от клетки-хозяина, в ее присутствии ингибируется цитратсинтаза — ключевой фермент цикла Кребса, что сопровождается снижением катаболизма глютаминовой кислоты. При выходе риккетсий из клеток в условиях дефицита АТФ активность цитратсинтазы усиливается, что ведет к активации цикла Кребса и генерации эндогенной риккетсиальной АТФ.

У риккетсий отмечается высокое содержание липидов (до 50%) и низкое — углеводов. 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.

Резистентность. Риккетсии малоустойчивы к нагреванию. Быстро инактивируются даже при 56 °С (не более 30 мин), при 80 °С — в течение 1 мин, при кипячении — практически мгновенно. Риккетсии нестабильны, когда отделены от компонентов клеток хозяина. Они более стабильны в средах с белками молока, альбумином плазмы, сахарозой, фосфатом калия, глутаматом, что используется при лиофильном высушивании культур. Риккетсии инактивируются различными дезинфицирующими средствами — 0,5% раствором формалина в течение 30 мин, 0,5% раствором фенола. Быстро погибают под действием жирорастворителей (спирта, эфира, хлороформа).

Будучи облигатными внутриклеточными паразитами, риккетсии тем не менее хорошо адаптированы к окружающим условиям. Яичные культуры риккетсий в лиофилизированном состоянии при 4 °С можно сохранять в течение нескольких лет, наиболее эффективно хранение при низких температурах. Риккетсии Провачека длительно сохраняются в экскрементах переносчика (платяных вшей) при комнатной температуре (до 233 дней). Длительное сохранение риккетсий группы КПЛ в клещах и особенно риккетсий Провачека в фекалиях вшей может иметь значение в заражении людей путем контаминации содержащих риккетсии фекалий переносчиков при расчесах или аэрогенным путем.

Антигенная структура. Основными антигенными комплексами риккетсий являются группоспецифический (отличающийся у риккетсий групп КПЛ и СТ) термостабильный липополисахаридный комплекс и два протективных поверхностных белка — *rOmpA* и *rOmpB*. Эти протеины наружных мембран риккетсий характеризовались различной молекулярной массой для каждого вида.

Наличие на риккетсиальных протеинах *rOmpA* и *OmpB* видовых, субвидовых и субгрупповых антигенных детерминант позволяет дифференцировать большинство риккетсий. У ориенций цуцугамуши и риккетсий группы СТ *rOmpB* обладает свойствами адгезина.

Факторы патогенности. Риккетсии — особая экологическая группа облигатных внутриклеточных прокариотических микроорганизмов, имеющих ряд отличий от классических бактерий в отношениях паразит—хозяин, среди них эндцитобиоз в эукариотических клетках позвоночных животных и членистоногих переносчиков, отсутствие четких критериев патогенности и классических эндотоксинов. Наряду с патогенными для человека видами риккетсий имеется целый ряд непатогенных видов или видов с неустановленной патогенностью. У риккетсий описана микрокапсула, с наличием которой связывают так называемый механизм реактивации риккетсий (восстановления вирулентности штаммов). Во взаимодействии риккетсий с эукариотическими клетками придается значение фосфолипазе A2 и адгезинам риккетсий, которыми являются поверхностные белки *rOmpA* (имеют значение преимущественно для риккетсий группы КПЛ) и *OmpB* (для риккетсий группы СТ и ориенций), а также активной подвижности патогенных риккетсий, связанной с наличием актиновых хвостов. Риккетсии имеют субстанции, обладающие токсическими свойствами, в том числе липополисахарид, фосфолипидные фракции, специфический набор жирных кислот. Токсичность риккетсий и их пирогенное действие связаны преимущественно с поражением риккетсиями эндотелиальных клеток сосудистого русла. Риккетсии обладают гемолитическими свойствами в отношении эритроцитов кролика и барана, гемагглютинином. Риккетсии имеют также аллергенные субстанции, входящие в состав растворимых антигенных фракций.

Патогенез и клиническая картина. Заражение людей риккетсиями группы КПЛ обусловлено присасыванием клещей-переносчиков определенных видов. Во входных воротах (на месте присасыва-

ния) при большинстве риккетсиозов группы КПЛ (кроме пятнистой лихорадки Скалистых гор) происходит размножение возбудителя в эпителиальных клетках с формированием первичного аффекта. Далее риккетсии распространяются лимфогенно, что может сопровождаться лимфангитом и регионарным лимфаденитом. Дальнейшее гематогенное распространение возбудителя сопровождается генерализованным поражением эндотелия сосудов, в том числе формированием различной выраженности эндovasкулитов и тромбангитов в сосочковом слое кожи (сыпь). Патологический процесс при риккетсиозах обусловлен размножением риккетсий в клетках-мишенях (главным образом в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, особенно мелких) и сосудорасширяющим действием токсичных субстанций, что вызывает значительные изменения центральной нервной системы и расстройства кровообращения. Имеет место поражение сосудистого аппарата, преимущественно прекапилляров, капилляров и артериол с развитием десквамативно-пролиферативного тромбоваскулита и образованием специфических гранулем в местах паразитирования риккетсий. Этот процесс проявляется постепенным, по мере внутриклеточного размножения риккетсий и гибели инфицированных клеток, развитием инфекционно-токсического синдрома. Возможна не только длительная персистенция риккетсий в организме переболевшего, но и с учетом ангиотропизма риккетсий развитие сердечно-сосудистой патологии после перенесенного риккетсиоза. Для некоторых риккетсий характерно возникновение рецидивов инфекции, особенно для *R. prowazekii* (болезнь Брилла—Цинссера — рецидив сыпного тифа).

Риккетсии могут взаимодействовать с плазматическими мембранами различных по функциям клеток — эритроцитами, клетками млекопитающих и человека, не являющихся профессиональными фагоцитами (прежде всего эндотелиальными клетками сосудов), а также фагоцитирующими клетками. Взаимодействие риккетсий с непрофессиональными фагоцитами осуществляется в два основных этапа — индукции фагоцитоза и лизиса плазматической мембраны эукариотической клетки при метаболической активности как микроорганизма, так и клетки хозяина. В процессе принимает участие фосфолипаза А и холестеринсодержащие рецепторы клетки. Эндоцитированные риккетсии оказываются в фагосоме. Риккетсии обладают способностью разрушать фагосому до ее слия-

ния с лизосомой и тем самым избегают воздействия защитного механизма клетки, являются цитоплазматическими паразитами. На ранних стадиях заболевания макрофаги также колонизируются риккетсиями и участвуют в распространении возбудителя.

Иммунитет. У переболевших риккетсиозами лиц развивается стойкий анитоксический и антибактериальный иммунитет, при сыпном тифе он может быть нестерильным. При риккетсиозах группы КПЛ после перенесенной инфекции создается стойкий иммунитет не только к данному виду риккетсий, но и к другим возбудителям группы КПЛ.

При лихорадке цуцугамуши в связи с выраженной гетерогенностью генетических и антигенных свойств возбудителя иммунитет типоспецифический, нестойкий. Возможны повторные заболевания, связанные преимущественно с заражением другими серовариантами ориенций. При риккетсиозах группы КПЛ и СТ, лихорадке цуцугамуши доказано наличие стертых и бессимптомных форм инфекции, связанных как с гетерогенностью возбудителей, так и с неодинаковой резистентностью населения, в том числе наличием популяционного иммунитета.

В развитии специфической невосприимчивости ведущее значение имеет клеточный иммунитет в виде ГЗТ, выявляемой с помощью внутрикожных аллергических проб или методов аллергологической диагностики *in vitro* — реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на специфические риккетсиальные аллергены.

Микробиологическая диагностика. Лабораторная диагностика сыпного тифа и других риккетсиозов чаще осуществляется с использованием серологических (РСК, РНГА, реакции непрямой иммунофлюоресценции — РНИФ, ИФА) и молекулярно-генетических (ПЦР, определение нуклеотидных последовательностей фрагментов генов) методов.

Методы выделения и последующей идентификации риккетсий требуют соблюдения режима (возбудители II–III группы патогенности). К возбудителям II группы патогенности относят *R. prowazekii*, *R. rickettsii*.

Эффективно риккетсиологическое исследование снятых с человека переносчиков классическими (выделение возбудителя) и экспресс (метод флюоресцирующих антител — МФА ИФА, РНГА с иммуноглобулиновыми диагностикумами для выявления антигенов риккетсий групп СТ и КПЛ)-методами.

Выделение возбудителей риккетсиозов от больных проводят в острый лихорадочный период до начала антибиотикотерапии. Основные риккетсиологические методы включают заражение, чаще интраперитонеальное, чувствительных животных (морские свинки, хомячки, хлопковые и белые крысы, белые мыши), развивающихся куриных эмбрионов (в желточный мешок по Коксу), перевиваемых культур клеток (*Vero*, *HeLa*, *Hep-2*), клеток членистоногих.

Развитие инфекции в клеточных культурах у разных видов родов *Rickettsia* и *Orientia* различается. Для риккетсий Провачека и ориенций цугугамуши характерно накопление микроорганизмов в больших количествах в отдельных клетках. Дегенеративные изменения клеток вследствие перепроизводства возбудителя сопровождаются их разрывом и освобождением микроорганизмов с распространением инфекции на соседние клетки.

У риккетсий группы КПЛ накопление возбудителя в отдельных клетках не сопровождается их переполнением, риккетсии еще на ранней стадии выходят из клеток без существенных их повреждений с быстрым распространением инфекции клеточной культуры. Дегенеративные изменения клеток обусловлены преимущественно токсическим действием риккетсий.

Серологическая диагностика. РСК являлась базовым методом серологической диагностики риккетсиозов. Метод обладает высокой групповой специфичностью даже при низких (1:10–1:20) разведениях сывороток, однако недостаточно чувствителен в ранней фазе заболевания. Комплекментсвязывающие антитела при большинстве риккетсиозов групп СТ и КПЛ выявляют в конце 1-й — начале 2-й нед инфекции, в некоторых случаях — в более поздние сроки. Наличие группоспецифического полисахаридного комплекса в составе препарата растворимого антигена для РСК приводит к отсутствию четкой видовой дифференциации внутри групп СТ и КПЛ, хотя титры антител обычно бывают выше к гомологичному антигену. Группоспецифическая диагностика риккетсиозов группы КПЛ в РСК в России осуществляется с растворимым антигеном *R. sibirica*. Более четкая видовая дифференциация внутри групп осуществляется с помощью корпускулярных антигенов.

РНГА применяют для диагностики риккетсиозов группы как СТ, так и КПЛ. В нашей стране метод применяется преимущественно для выявления антител к риккетсиям группы СТ. РНГА —

наиболее ранний чувствительный метод выявления текущей (острой) риккетсиозной инфекции, выявляет преимущественно IgM-антитела, быстро исчезающие после перенесения инфекции. Латекс-агглютинация в целом близка по своим параметрам к РНГА, используется как метод первичного тестирования сывороток крови, группоспецифична, выявляет как IgM-, так и IgG-антитела, в связи с высокой перекрестной реактивностью внутри группы СТ не позволяет дифференцировать эпидемический и эндемический сыпной тиф.

ИФА применяют для серодиагностики риккетсиозов групп СТ и КПЛ, лихорадки цуцугамуши. По чувствительности и специфичности ИФА сопоставима с РНИФ, однако имеет некоторые преимущества для выявления антител в низких титрах (у вакцинированных, в период поздней реконвалесценции), что можно использовать при ретроспективном эпидемиологическом анализе.

РНИФ является золотым стандартом серологической диагностики риккетсиозов. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью, позволяет выявлять IgM- и IgG-антитела как суммарно, так и отдельно в зависимости от применяемых конъюгатов. При риккетсиозах группы КПЛ и лихорадке цуцугамуши диагностически значимые титры IgM-антител выявляют в конце 1-й нед, IgG-антител — в конце 2-й нед заболевания. Иммуоблот является методом подтверждения стандартных серологических методов диагностики.

У риккетсий и ориенций выявлено наличие перекрестно реагирующих эпитопов с протеями (реакция агглютинации Вейля—Феликса с протеями). Однако реакцию Вейля—Феликса с протейными антигенами и варианты реакции агглютинации со специфическими риккетсиальными антигенами в настоящее время не применяют в связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью. Существует более чувствительный метод микроагглютинации с мечеными флюорохромом риккетсиями для серологической диагностики риккетсиозов группы СТ.

В последние годы для диагностики риккетсиозов применяют **генетические методы** (ПЦР, рестрикционный анализ, определение нуклеотидных последовательностей фрагментов ДНК). Использование методов, основанных на ПЦР, является более рациональным. При этом не только не требуется длительное культивиро-

вание микроорганизмов, но часто эти варианты генетического анализа оказываются более чувствительными и специфичными.

Лечение. Наиболее эффективными средствами и антибиотикотерапии риккетсиозов, и лихорадки цуцугамуши являются препараты группы тетрациклинов и фторхинолонов.

Основные нозологические формы и особенности клинического и эпидемиологического проявления риккетсиозов описаны ниже.

16.9.1.1. Представители рода *Rickettsia*

16.9.1.1.1. Возбудитель сыпного тифа

Сыпной тиф

Антропоноз, при котором циркуляция возбудителя — *Rickettsia prowazekii*, происходит в паразитарной системе, включающей человека (резервуар) и платяную вошь (переносчик). В организме вши риккетсии размножаются в эпителии кишечника, вызывая его разрушение (несовершенная адаптация) и гибель инфицированных переносчиков. Риккетсии в высоких концентрациях содержатся в фекалиях вшей. Платяная вошь покидает больного хозяина при сыпнотифозной лихорадке и переходит к новому хозяину, что определяет ее роль как переносчика. Механизм передачи — трансмиссивный (контаминация инфицированных фекалий вшей при расчесах). Эпидемическая цепь при сыпном тифе: больной человек → вошь → здоровый человек.

Исторически эпидемический сыпной тиф — одна из наиболее значимых эпидемических инфекций, получавших наибольшее распространение в период войн, других социальных и природных потрясений (т.е. на фоне увеличения вшивости населения). Кроме этого с *R. prowazekii* связана болезнь Брилла—Цинссера — рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий у переболевших через месяцы — десятки лет (эндогенная реактивация возбудителя). При наличии платяных вшей больной болезнью Брилла может явиться исходным звеном эпидемической цепи вспышки сыпного тифа. Клинически острая инфекция носит циклический характер после инкубационного периода, длящегося в среднем 10–12 дней. Она проявляется длительной лихорадкой, появлением в разгар заболевания розеолезной, далее розеолезно-петехиальной или розеолезно-папулезной сыпи, резкими изменениями нервной (до менингоэнцефалита) и сердечно-сосудистой систем, тифозным статусом, наличием осложнений. Болезнь Брилла возника-

ет у ранее переболевших лиц как рецидив эндогенной инфекции. Клиническая картина аналогична таковой при острой форме, но клинические проявления менее выражены.

Для диагностики применяют преимущественно серологические методы (РА, РСК, РНГА, РНИФ, ИФА); выделение возбудителя можно проводить только в специализированных риккетсиологических лабораториях (II группа патогенности). Для исследования переносчиков можно применять экспресс-методы — МФА, РНГА с иммуноглобулиновым диагностикумом для выявления риккетсий группы СТ. ДНК возбудителя можно выявлять в ПЦР с последующей идентификацией путем определения нуклеотидных последовательностей ампликона.

В настоящее время выявляют преимущественно спорадические случаи болезни Брилла, вспышки возможны при наличии у больного болезнью Брилла и в его окружении платяных вшей (педикулеза).

Профилактика. Разработана живая сыпнотифозная вакцина. Однако наибольшее значение применительно к СТ имеют борьба с педикулезом, лабораторное обследование на сыпной тиф длительно лихорадящих больных, особенно из категории риска (завшивленные, бездомные, беженцы и др.).

16.9.1.1.2. Возбудители клещевых риккетсиозов

Клещевой риккетсиоз

Возбудитель — *Rickettsia sibirica* из группы КПЛ. Клещевой риккетсиоз — облигатно-трансмиссивная природно-очаговая инфекция, передаваемая человеку клещами преимущественно из родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*). Природные очаги распространены в Сибири и на Дальнем Востоке России, в Казахстане, Монголии, Китае. Наиболее активны горно-степные очаги с переносчиком *D. nuttalli* и лесостепные очаги с переносчиками *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*. Более 80% заболеваний приходится на Алтайский и Красноярский края. Механизм передачи трансмиссивный (инокуляция при присасывании переносчика с инфицированной слюной). Клинически заболевание проявляется лихорадкой, первичным аффектом на месте присасывания клеща, регионарным лимфаденитом, розеолезно-папулезной полиморфной сыпью, относительной доброкачественностью течения. В отличие от сыпного тифа, поражаются преимущественно сосуды

кожи, а не головного мозга; деструкция эндотелиальных клеток сосудов менее выражена. В типичных случаях диагноз можно ставить клинически, из лабораторных методов чаще применяют РСК со специфическим антигеном.

Марсельская лихорадка

Риккетсиоз из группы КПЛ, клиническая картина которого в целом схожа с таковой других риккетсиозов этой группы. Характерны относительная доброкачественность течения, появление пятнистой сыпи на ладонях и подошвах и черных пятен, образующихся обычно в месте присасывания клеща (первичный аффект). *R. conorii* — возбудитель марсельской лихорадки — экологически связан преимущественно с собачьими клещами *Rhipicephalus sanguineus*, различные фазы развития которых питаются на мелких млекопитающих, ежах, зайцах и собаках. Эпидемиологическое значение имеют контакт с собаками, присасывание клещей (дворовые, синантропные очаги). Марсельская лихорадка распространена преимущественно в Средиземноморском регионе, а также в бассейнах Черного и Каспийского морей, в Африке, Индии и Пакистане. Отмечены генетические и антигенные отличия возбудителя в пределах генокомплекса *R. conorii*, а также определенные особенности клинического течения вызываемых *R. conorii* в различных регионах пятнистых лихорадок.

Астраханская пятнистая лихорадка

Возбудитель астраханской пятнистой лихорадки — риккетсия, относящаяся к генокомплексу *R. conorii* из группы КПЛ. Переносчиками ее возбудителя являются иксодовые клещи *Rhipicephalus pumilio*, паразитирующие на различных животных (в том числе на собаках, кошках, ежах). Имаго и особенно нимфы этих иксодид способны присасываться к человеку и передавать возбудителя с пиком заболеваемости в июле-августе. Клинически существенных отличий от марсельской лихорадки не отмечено, преобладают формы средней тяжести, лихорадка, выраженная интоксикация, первичный эффект выявляется редко и с трудом, отмечается выраженная пятнисто-розеолезно-папулезная или геморрагическая сыпь. Для лабораторной диагностики могут быть использованы различные серологические реакции (РСК, РНИФ, ИФА), предпочтительной является РНИФ с высокоочищенными корпускулярными антигенами из штаммов риккетсий астраханской пятнистой лихорадки при начальном разведении сывороток крови 1:40. Очаги

эпидемически активны преимущественно в Астраханской области, их существование выявлено на смежных территориях юга России (в Калмыкии, Волгоградской области) и западной части Казахстана.

Профилактика. Применяют противоклещевую обработку территорий, меры личной защиты от нападения и присасывания клещей, превентивно назначают антибиотики.

16.9.1.2. Возбудители лихорадки цуцугамуши (род *Orientia*)

Orientia — отдельный род семейства *Rickettsiaceae*, который по ранее существовавшей таксономии входил в род *Rickettsia* на правах (серо)группы. Однако в последние годы установлено, что ориенции имеют ряд отличий от представителей рода *Rickettsia*.

Морфология и тинкториальные свойства. Эти плеоморфные грамотрицательные микроорганизмы, имеют форму коротких палочек, часто — диплобацилл. Характерно околядерное расположение в цитоплазме эукариотических клеток. В связи с малой устойчивостью отдают фуксин при принятых в риккетсиологии методах окраски (по Здродовскому, Романовскому—Гимзе). В мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, ориенции приобретают грубую темно-пурпурную окраску, плохо отличимую от цвета окружающих тканей. Наиболее пригоден для световой микроскопии метод Гименеса, при котором ориенции окрашены в темно-розовый цвет и дифференцируются малахитовым зеленым от окружающих тканей.

Наружная мембрана *Orientia tsutsugamushi* толще внутренней, в отличие от риккетсий. У ориенций отсутствуют ЛПС и пептидогликан и их основные компоненты. Отсутствие пептидогликана определяет нестойкость и низкую механическую резистентность ориенций, а также их высокую устойчивость к пенициллину.

Антигенная структура. Ориенции имеют видоспецифический и не менее 3 типоспецифических антигенов. Протективный иммунитет формируется преимущественно к типоспецифическому антигену, он нестойкий и непродолжительный, вследствие чего могут быть повторные заболевания. Ориенции не имеют антигенных связей с риккетсиями групп СТ и КПЛ. Имеются общие антигенные детерминанты с *Proteus mirabilis* ОХК, выявляемые в реакции Вейля—Феликса.

Патогенез и клиническая картина. *Orientia tsutsugamushi* передается человеку в результате присасывания личинок краснотелковых клещей (*Trombididae*) и вызывает лихорадку цуцугамуши (другие

названия: тропический тиф, тиф джунглей, кустарниковый тиф) — острую инфекцию, характеризующуюся наличием лихорадки, первичного аффекта, регионарного лимфаденита, лимфаденопатии и макулопапулезной сыпи. Лихорадка цуцугамуши — природно-очаговая инфекция, распространенная преимущественно в экваториальном, субэкваториальном и субтропическом климатическом поясах с высокой влажностью. Эндемична для стран Юго-Восточной Азии и юго-восточной части Тихого океана. В России малоактивные очаги находятся на юге Приморского края, Сахалине и примыкающих к Японии островах. Естественными хранителями возбудителя являются краснотелковые клещи родов *Leprotrombidium* и *Neotrombicula*, личиночная стадия которых является кровососущей и нападает на людей. Летальность варьирует от 1 до 30% в разных регионах.

Микробиологическая диагностика. При постановке диагноза учитывают очаговость, эпидемиологический анамнез, наличие таких клинических проявлений, как первичный аффект, регионарный лимфаденит или лимфаденопатия, обильная розеолезно-папулезная сыпь и результаты серологических исследований. В случае необходимости проводят выделение возбудителя в биопробах из крови больных или личинок краснотелковых клещей. Для культивирования используют белых мышей, куриные эмбрионы, культуры клеток (лимфобласты, фибробласты, эпителиальные клетки почек).

Специфическая серологическая диагностика затруднительна в связи со сложной антигенной структурой и необходимостью использования антигенов из всех основных антигенных типов возбудителя. Проводят РСК, РНИФ и ИФА с определением титров антител в динамике инфекционного процесса с использованием антигенов, приготовленных из различных типов возбудителя.

Для лечения лихорадки цуцугамуши применяют антибиотики тетрациклинового ряда.

16.9.2. Возбудители анаплазмозов человека (семейство *Anaplasmataceae*)

Таксономия. Семейство *Anaplasmataceae* включает 4 рода — *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*. Родовое название *Ehrlichia* (эрлихии) предложено в честь немецкого микробиолога П. Эрлиха.

Наиболее тесные связи отмечены с родами *Rickettsia* и *Orientia*. Представители семейства *Anaplasmataceae* являются облигатными внутриклеточными α_2 -протеобактериями, размножающимися в специализированных вакуолях эукариотических клеток и имеющими общие генетические, биологические и экологические характеристики. В патологии человека основное значение имеют *Anaplasma phagocytophila* — возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и *Ehrlichia chaffeensis* — возбудитель моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ), меньшее — *Neorickettsia sennetsu* и *E. ewingii*.

Морфология и тинкториальные свойства. Эрлихии и анаплазмы — грамтрицательные, коккобациллярные бактерии небольшого размера (длина от 0,5 до 1,5 мкм). Морфологически представляют плеоморфные кокковидные или овоидной формы микроорганизмы, приобретающие темно-голубой или пурпурный цвет при окраске по Романовскому. Их выявляют в специализированных вакуолях — фагосомах в цитоплазме инфицированных эукариотических клеток в виде компактных скоплений — морул, названных так за внешнее сходство с ягодами тутового дерева (рис. 16.11, 16.12).

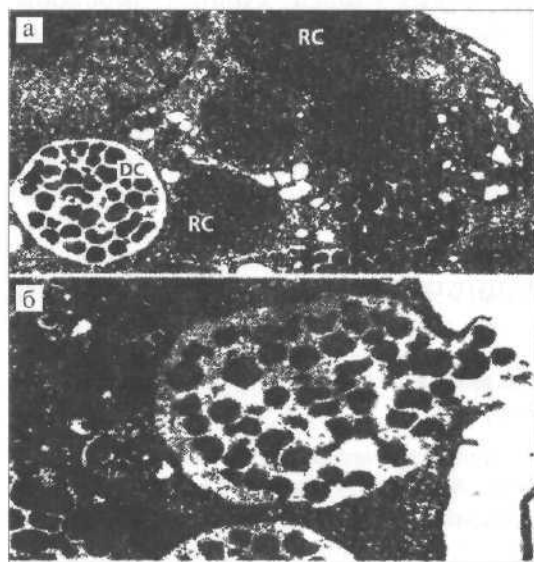


Рис. 16.11. *E. canis* в культуре клеток ДН82: а — морулы содержат ретикулярные клетки (RC), плотные клетки (DC), б — выход DC из морулы (электроннограмма В.Л. Попова, 1996)

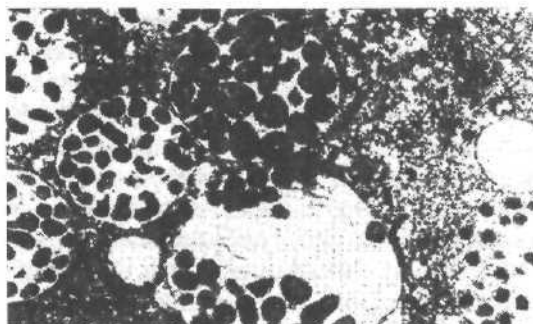


Рис. 16.12. *E. chaffeensis* в культуре клеток vero (электроннограмма В.Л. Попова, 1996)

Четко выделяются две различные морфологические формы эрлихий (аналогично хламидиям): большего размера *ретикулярные клетки*, характеризующие стадию вегетативного развития, и *элементарные клетки* меньшего размера, характеризующие стационарную стадию покоя.

Микроэкология возбудителя, круг хозяев и естественного обитания

Эрлихии и анаплазмы являются облигатными внутриклеточными паразитами, поражающими мезодермальные клетки млекопитающих, прежде всего клетки крови и эндотелия сосудов. Их резервуаром являются различные виды теплокровных животных, а переносчиками возбудителей — иксодовые клещи, которые при питании кровью передают микроорганизмы своим хозяевам. По спектру поражаемых клеток человека различают возбудителей МЭЧ (поражают преимущественно моноциты периферической крови) и ГАЧ (поражают преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы).

Физиология. Анаплазмы и эрлихии являются медленно растущими микроорганизмами, размножаются поперечным бинарным делением, с наличием вегетативных (ретикулярных) и покоящихся (элементарных) клеток, аналогично хламидиям. Представители родов *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia* и *Wolbachia* являются облигатными внутриклеточными протеобактериями, размножающимися в специализированных вакуолях (фагосомах или эндосомах) эукариотических клеток, обозначаемых как морулы. Возбудитель МЭЧ размножается в моноцитах и макрофагах, возбудитель ГАЧ — в гранулоцитах (нейтрофилах).

Антигенная структура. Показана перекрестная реактивность белков теплового шока *HSP60* у риккетсий и анаплазм. У пред-

ставителей семейства *Anaplasmataceae* имеются общие антигенные детерминанты, обуславливающие наибольшую перекрестную реактивность внутри геногрупп.

Факторы патогенности. У представителей семейства выявлены поверхностные белки, выполняющие функции адгезинов. Они взаимодействуют с лектинсодержащими CD15-ассоциированными (для возбудителя ГАЧ) рецепторами клеток хозяина. Доказано наличие факторов, препятствующих фагосомно-лизосомальному слиянию и обеспечивающих возможность внутрифагосомного цикла развития. *Anaplasma phagocytophila* обладает механизмом задержки спонтанного апоптоза нейтрофилов, что способствует их размножению в них.

Патогенез и клиническая картина. Патогенез ГАЧ и МЭЧ в начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя через кожу и реализуется с участием клеща-переносчика. Первичный аффект на месте внедрения отсутствует. Возбудитель распространяется лимфогенно и далее гематогенно. Заражение чувствительных клеток-мишеней происходит в три стадии: проникновение в клетку (инициация фагоцитоза), размножение в ограниченных мембраной цитоплазматических вакуолях (фагосомах), выход из клетки. Инфекционный процесс при МЭГ сопровождается поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов. При тяжелых поражениях развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями внутренних органов, желудочно-кишечными кровотечениями, геморрагическими высыпаниями на кожных покровах.

Патогенез и патологическая анатомия ГАЧ изучены недостаточно.

Клиническая картина напоминает ОРВИ. Сыпь выявляют не более чем у 10% больных ГАЧ. У больных ГАЧ лихорадка и другие клинические проявления быстро проходят при лечении тетрациклинами, без антибиотикотерапии длительность заболевания может составлять до 2 мес.

Микробиологическая диагностика. Серологическая диагностика в настоящее время — наиболее распространенный подход для подтверждения диагноза ГАЧ и МЭЧ. Методы включают РНИФ, ИФА, иммуноблоттинг, основанный на рекомбинантных белках (ИФА/иммуноблоттинг). Эти методы высокочувствительны и достаточно специфичны. Сероконверсия — лучший метод подтверждения на 1-й (25% больных) — 2-й (75%) неделях заболевания.

Микроскопически исследуют тонкие мазки периферической крови на наличие скоплений небольших бактерий (морулы) внутри нейтрофилов. ПЦР позволяет выявлять *E. phagocytophila* в крови в острую фазу до применения антибиотиков. Можно также использовать выделение на культуре клеток HL-60.

Профилактика и лечение. Для лечения эффективен доксициклин 100 мг 2 раза в день в течение 10–21 дня. Как при других клещевых инфекциях, при ГАЧ и МЭЧ применяют меры неспецифической профилактики и противоклещевые мероприятия.

Род *Neorickettsia*

В состав рода включены 5 видов, из которых только *Neorickettsia sennetsu* вызывает заболевание у людей — лихорадку сеннетсу.

Лихорадка сеннетсу встречается на южных островах Японии. Возбудитель — *Neorickettsia sennetsu* был выделен из крови, лимфатических узлов и костного мозга больных. Его можно культивировать на культурах макрофагальных и эпителиальных клеток, в организме белых мышей при внутрибрюшинном заражении (накопление в перитонеальных макрофагах, селезенке). По морфологии неориккетсии, как и другие представители семейства *Anaplasmataceae*, представляют мелкие кокковидные или овоидные микроорганизмы, имеющие темно-голубой или пурпурный цвет при окраске по Романовскому–Гимзе. Их выявляют в вакуолях (эндосомах) клеток моноцитарного ряда в виде компактных скоплений (морулы).

Заболевания лихорадкой сеннетсу связаны с употреблением в пищу термически не обработанной рыбы. Предполагается заражение человека и собак через метацеркарии трематод лососевых рыб. Попадание *N. sennetsu* через рот с входными воротами инфекции в области рта и глотки приводит к увеличению заднешейных и заднеушных лимфатических узлов на 5–7-й день болезни с последующей генерализацией инфекционного процесса с поражением костного мозга, лейкопенией и лимфаденопатией.

Для лихорадки сеннетсу наиболее характерны лихорадка, генерализованная лимфаденопатия, повышенное количество моноцитов в крови. Отмечают гепатоспленомегалию и увеличение активности печеночных ферментов — аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Окончательный диагноз определяют с учетом клинических и эпидемиологических данных с исследованием сывороток крови больных и реконвалесцентов в РНИФ с

корпускулярным антигеном. Лечение проводят препаратами тетрациклинового ряда, прогноз благоприятный.

16.10. Хламидии (семейство *Chlamydiaceae*)

Хламидии — мелкие грамотрециательные кокковидные облигатно-паразитические бактерии, относящиеся к порядку *Chlamydiales*, семейству *Chlamydiaceae*. В настоящее время в это семейство входят два рода, которые различаются по антигенной структуре, внутриклеточным включениям и чувствительности к сульфонидам: *Chlamydia* (*C. trachomatis*); *Chlamydophila* (*C. pneumonia*, *C. psittaci*).

Название «хламидия» (от греч. *chlamys* — мантия) отражает наличие оболочки вокруг микробных частиц.

Все виды хламидий обладают общими морфологическими особенностями, общим групповым антигеном, разобщенным циклом размножения. Хламидии рассматриваются как грамотрециательные бактерии, которые потеряли способность синтезировать АТФ. Поэтому они являются облигатными внутриклеточными энергетическими паразитами.

C. trachomatis и *C. pneumoniae* отнесены к безусловно патогенным для человека микроорганизмам и являются возбудителями антропогенных хламидиозов. В зависимости от вида возбудителя и входных ворот (дыхательные пути, мочеполовая система) выделяют респираторные и урогенитальные хламидиозы.

Описано более 20 нозологических форм, вызванных *C. trachomatis*, среди них трахома, конъюнктивит, паховый лимфогранулематоз, синдром Рейтера, урогенитальные хламидиозы. Вызываемые *C. trachomatis* инфекции, по оценкам ВОЗ, занимают второе место среди заболеваний, передаваемых половым путем, после трихомонадных инфекций. Ежегодно во всем мире регистрируется около 50 млн заболевших.

Chlamydophila pneumoniae вызывает тяжелую пневмонию, заболевание верхних дыхательных путей. Высказываются предположения об участии *Chlamydophila pneumoniae* в развитии атеросклероза и бронхиальной астмы.

Chlamydophila psittaci является причиной орнитоза (пситтакоза) — зооозного заболевания.

Морфологические и тинкториальные свойства. Хламидии — мелкие грамотрециательные бактерии шаровидной или овоидной формы. Не

образуют спор, не имеют жгутиков и капсулы. Основным методом выявления хламидий является окраска по Романовскому—Гимзе. Цвет окраски зависит от стадии жизненного цикла: элементарные тельца окрашиваются в пурпурный цвет на фоне голубой цитоплазмы клетки, ретикулярные тельца окрашиваются в голубой цвет.

Строение клеточной стенки напоминает таковую грамотрицательных бактерий, хотя имеются отличия. Она не содержит типичного пептидогликана: в его составе полностью отсутствует N-ацетилмурамовая кислота. В состав клеточной стенки входит двойная наружная мембрана, которая включает в себя ЛПС и белки. Несмотря на отсутствие пептидогликана, клеточная стенка хламидий обладает ригидностью. Цитоплазма клетки ограничена внутренней цитоплазматической мембраной.

Анализ наружной мембраны (НМ) хламидий показал, что в ее состав входят ЛПС, основной белок наружной мембраны (МОМР), а также богатые цистеином белки *Omp2* и *Omp3*, связанные с внутренней поверхностью НМ. ЛПС и МОМР *C. psittaci* и *C. trachomatis*, в отличие от МОМР *C. pneumoniae*, локализуются на наружной поверхности клетки. Здесь же располагаются белки *Pomp C. psittaci* и *C. pneumoniae* с молекулярной массой 90–100 кД.

Хламидии полиморфны, что связано с особенностями их репродукции. Уникальный (двухфазный) цикл развития хламидий характеризуется чередованием двух различных форм существования — инфекционной формы (элементарные тельца — ЭТ) и вегетативной формы (ретикулярные, или инициальные, тельца — РТ).

Микроорганизмы содержат РНК и ДНК. В РТ РНК в 4 раза больше, чем ДНК. В ЭТ их содержание эквивалентно.

РТ могут быть овальной, полулунной формы, в виде биполярных палочек и коккобацилл, размером 300–1000 нм. РТ не обладают инфекционными свойствами и, подвергаясь делению, обеспечивают репродукцию хламидий.

ЭТ овальной формы, размером 250–500 нм, обладают инфекционными свойствами, способны проникать в чувствительную клетку, где и происходит цикл развития. Они обладают плотной наружной мембраной, что делает их устойчивыми во внеклеточной среде.

Цикл развития хламидий продолжается 40–72 ч и включает две различные по морфологическим и биологическим свойствам формы существования.

На первом этапе инфекционного процесса происходит адсорбция ЭТ хламидий на плазмолемме чувствительной клетки хозяина при участии электростатических сил. Внедрение хламидий в клетку происходит путем эндоцитоза. Участки плазмолеммы с адсорбированными на них ЭТ инвагинируются в цитоплазму с образованием фагоцитарных вакуолей. Этот этап длится 7–10 ч.

Далее в течение 6–8 ч происходит реорганизация инфекционных ЭТ в метаболически активные неинфекционные, вегетативные, внутриклеточные формы — РТ, которые многократно делятся. Эти внутриклеточные формы, представляющие собой микроколонию, называются хламидийными включениями. В течение 18–24 ч развития они локализованы в цитоплазматическом пузырьке, образованном из мембраны клетки хозяина. Во включении может содержаться от 100 до 500 РТ хламидий.

На следующем этапе в течение 36–42 ч происходят созревание (образование промежуточных телец) и трансформация РТ путем деления в ЭТ. Разрушая инфицированную клетку, ЭТ выходят из нее. Находящиеся внеклеточно, ЭТ через 48–72 ч проникают в новые клетки хозяина, и начинается новый цикл развития хламидий.

Помимо такого репродуктивного цикла, в неблагоприятных условиях реализуются и другие механизмы взаимодействия хламидий с клеткой хозяина. Это деструкция хламидий в фагосомах, L-подобная трансформация и персистенция.

Трансформированные и персистирующие формы хламидий способны реверсировать в исходные (ретикулярные) формы с последующим преобразованием в ЭТ.

Вне клеток хозяина метаболические функции сведены к минимуму.

Культивирование хламидий. Хламидии, являясь облигатными паразитами, на искусственных питательных средах не размножаются, их можно культивировать только в живых клетках. Они являются энергетическими паразитами, так как не способны самостоятельно аккумулировать энергию и используют АТФ клетки-хозяина. Культивируют хламидии в культуре клеток *HeLa*, *McCoy*, в желточных мешках куриных эмбрионов, организме чувствительных животных при температуре 35 °С.

Факторы патогенности. Адгезивные свойства хламидий обусловлены белками наружной мембраны клеток, которые обладают также антифагоцитарными свойствами.

Кроме того, микробные клетки имеют эндотоксины и продуцируют экзотоксины. Эндотоксины представлены ЛПС, во многом аналогичными ЛПС грамотрицательных бактерий. Термолабильные субстанции составляют экзотоксины, они присутствуют у всех видов и вызывают гибель мышей после внутривенного введения.

У хламидий обнаружено наличие секреторной системы III типа, через которую происходит инъекция хламидийных белков в цитозоль клетки хозяина, как составной элемент инфекционного процесса.

Белок теплового шока (*HSP*) обладает свойствами вызывать аутоиммунные реакции.

Антигенная структура. Хламидии имеют антигены трех типов: родоспецифический антиген (общий у всех видов хламидий) — ЛПС; видоспецифический антиген (различный у всех видов хламидий) — белковой природы, расположенный в наружной мембране; типоспецифический (различный у сероваров *C. trachomatis*) — ЛПС, находящийся в клеточной стенке микроорганизма; вариантоспецифический антиген белковой природы.

По своей антигенной структуре вид *C. trachomatis* делится на 18 сероваров. Серовары А, В₁, В₂ и С называются глазными, так как они вызывают трахому, серовары D, E, K, O, H, I, J, K (генитальные) являются возбудителями урогенитального хламидиоза и его экстрагенитальных осложнений, серовары L₁, L₂, L_{2a}, L₃ — возбудители венерических лимфогрануломатозов.

Возбудитель респираторного хламидиоза *C. pneumoniae* имеет 4 серовара: *TWAR*, *AR*, *RF*, *CWL*. *C. psittaci* имеет 13 сероваров.

Экология и резистентность. Хламидии — весьма распространенные микроорганизмы. Они выявлены более чем у 200 видов животных, рыб, амфибий, моллюсков, членистоногих. Сходные по морфологии микроорганизмы обнаружены и у высших растений. Главные хозяева хламидий — человек, птицы и млекопитающие.

Возбудитель хламидиозов неустойчив во внешней среде, весьма чувствителен к действию высокой температуры и быстро погибает при высушивании. Инактивация его при 50 °С наступает через 30 мин, при 90 °С — через 1 мин. При комнатной температуре (18–20 °С) инфекционная активность возбудителя снижается через 5–7 сут. При 37 °С наблюдается падение вирулентности на 80% за 6 ч пребывания в термостате. Низкая температура (–20 °С) способствует длительному сохранению инфекционных свойств

возбудителя. Хламидии быстро погибают под воздействием УФ-облучения, от контакта с этиловым эфиром и 70% этанолом, под действием 2% лизола за 10 мин, 2% хлорамина.

Клеточный тропизм. *C. trachomatis* имеет тропизм к слизистой оболочке эпителия урогенитального тракта, причем может оставаться локально на ней или распространяться по всей поверхности ткани. Возбудитель венерической лимфогранулемы имеет тропизм к лимфоидной ткани.

C. pneumoniae размножается в альвеолярных макрофагах, моноцитах и эндотелиальных клетках сосудов; возможно также системное распространение инфекции.

C. psittaci вызывают инфекцию в различных типах клеток, включая мононуклеарные фагоциты.

16.10.1. Возбудители трахомы, конъюнктивита, урогенитального хламидиоза и др. (*C. trachomatis*)

В настоящее время известно 14 сероваров биовара *C. trachomatis*, которые вызывают более 20 нозологических форм:

- серовары А, В, Ва, С вызывают трахому и конъюнктивит с внутриклеточными включениями;
- серовары D, G, H, I, J, K вызывают урогенитальный хламидиоз, конъюнктивит, пневмонию новорожденных, синдром Рейтера;
- серовары L₁, L₂, L_{2a}, L₃ — вызывают венерическую лимфогранулему.

Трахома — хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением конъюнктивы и роговицы, приводящее, как правило, к слепоте. При трахоме (от греч. *trachys* — шероховатый, неровный) поверхность роговицы выглядит неровной, бугристой в результате гранулематозного воспаления.

Возбудитель трахомы *C. trachomatis* открыт в клетках роговицы в 1907 г. С. Провацекком и Л. Хальбершtedтером, которые доказали контагиозность данного заболевания, заразив орангутанов материалом с соскобов конъюнктивы больного человека. Микроб обнаруживается в цитоплазме клеток эпителия конъюнктивы в форме включений — телец Провацекка-Хальбершtedтера.

Эпидемиология. Трахома — антропоноз, передающийся контактно-бытовым путем (через руки, одежду, полотенца). Восприимчивость высокая, особенно в детском возрасте. Выявляются се-

мейные очаги заболевания. Трахома — заболевание эндемического характера. Заболевание встречается в странах Азии, Африки, Центральной и Южной Америки с низким уровнем жизни и санитарной культуры населения.

Патогенез и клиническая картина. Возбудитель в форме элементарных телец проникает через слизистые оболочки глаз и размножается внутриклеточно. Развивается фолликулярный кератоконъюнктивит, который прогрессирует на протяжении многих лет и заканчивается образованием рубцовой соединительной ткани, что приводит к слепоте. Часто при этом активизируется условно-патогенная флора, в результате чего воспалительный процесс приобретает смешанный характер.

Иммунитет после перенесенного заболевания не вырабатывается.

Микробиологическая диагностика. Для диагностики трахомы исследуют соскобы с конъюнктивы. Препараты окрашивают по Романовскому—Гимзе, при этом в мазках обнаруживаются цитоплазматические включения фиолетового цвета с красным центром, расположенные около ядра, — тельца Провачека—Хальбершtedтера.

Для обнаружения антигена проводят РИФ и ИФА.

Возможно выделение возбудителя в культуре клеток *in vitro*. Для этой цели используют культуры клеток *McCoy*, *HeLa-229*, *L-929* и др.

Лечение. Применяют антибиотики группы тетрациклина, интерферон, индукторы интерферона и иммуномодуляторы.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны соблюдение мер личной гигиены и повышение санитарно-гигиенической культуры населения.

Урогенитальный хламидиоз (негонококковый уретрит) — острое или хроническое заболевание, передающееся половым путем, поражающее мочеполовую систему, характеризующееся малосимптомным течением с последующим развитием бесплодия.

S. trachomatis, серовары D—K, кроме патологии урогенитального тракта, способны вызывать поражения глаз (конъюнктивит с включениями), а также синдром Рейтера (триада уретрит—конъюнктивит—артрит).

Эпидемиология. Урогенитальный хламидиоз — антропонозная инфекция, источник заражения — больной человек. Путь заражения контактный, преимущественно половой. Возможны контактно-

бытовой путь (в таких случаях развивается семейный хламидиоз), а также заражение при попадании на слизистую оболочку глаз при купании (конъюнктивит бассейнов).

Заболевание встречается очень часто (до 40–50% всех воспалительных заболеваний мочеполовой системы вызываются хламидиями), но может оставаться нераспознанным (в 70–80% случаев инфекция протекает бессимптомно).

Патогенез и клиническая картина. *S. trachomatis* поражает эпителий слизистой оболочки урогенитального тракта. У мужчин первично инфицируется уретра, у женщин — шейка матки. При этом могут отмечаться незначительный зуд, слизисто-гнойные выделения. В дальнейшем наблюдается восходящая инфекция. В результате воспалительных процессов развивается мужское и женское бесплодие.

Хламидиозы протекают в виде микст-инфекции, в ассоциации с гонококками и другими патогенными и условно-патогенными возбудителями. Инфицирование беременной представляет опасность как для матери, так и для плода: преждевременные роды, послеродовые осложнения, у новорожденных может наблюдаться конъюнктивит, менингоэнцефалит, сепсис, пневмонии. Возможно заражение при прохождении ребенка через родовой канал инфицированной матери.

Наряду с поражением отдельных органов для хламидиозов характерны также проявления системного типа (синдром Рейтера). Он характеризуется поражением мочеполовых органов (простатит), заболеванием глаз (конъюнктивит) и суставов (артрит). Болезнь протекает с ремиссиями и повторными атаками. Развитие заболевания связано с хламидийными антигенами, которые провоцируют иммунопатологические процессы у генетически предрасположенных лиц (70% заболевших имеют антиген гистосовместимости *HLA B27*).

Иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. В крови инфицированных людей обнаруживаются специфические антитела, которые не имеют защитной функции.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат соскобы с эпителия уретры, цервикального канала, конъюнктивы. Возможен микроскопический метод исследования — препараты окрашивают по Романовскому–Гимзе и по Граму. С помощью РИФ и ИФА определяют антигены хламидий в

исследуемом материале. Комплексное определение иммуноглобулинов классов М, G, А в РНГА, РИФ и ИФА является наиболее достоверным методом и позволяет определить стадию развития заболевания. Применяются ПЦР и метод ДНК-гибридизации.

При поражении урогенитального тракта используют культивирование возбудителя на культурах клеток.

Лечение. Применяют антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны в течение длительного времени (14–21 день), а также препараты интерферона, индукторов интерферона и иммуномодуляторов.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики заболеваний, передающихся половым путем, своевременное выявление и санация больных урогенитальным хламидиозом.

Венерическая лимфогранулема — заболевание, характеризующееся поражением половых органов и регионарных лимфоузлов и симптомами генерализации инфекции. Заболевание вызывается *C. trachomatis*, серовары L₁, L₂, L_{2a}, L₃.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек. Путь заражения контактно-половой, значительно реже контактно-бытовой. Инфекция эндемична в странах с жарким климатом — в Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америке, единичные случаи встречаются повсеместно. Восприимчивость населения всеобщая.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки половых органов, где и размножаются хламидии. На половых органах появляются язвочки. Затем микробы проникают в регионарные (обычно паховые) лимфатические узлы. Воспаленные лимфоузлы вскрываются с образованием свищей с гнойным отделяемым. Через несколько месяцев появляются деструктивные изменения в окружающих тканях — проктиты, абсцессы прямой кишки.

Иммунитет. После перенесенного заболевания возникает стойкий иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат гной из бубонов, биоптат пораженных лимфоузлов. Проводят микроскопию мазков-отпечатков, выделяют возбудителя на культурах клеток и в куриных эмбрионах. Серологическим методом определяют антитела в реакции микроиммунофлюорес-

ценции. С помощью аллергической пробы устанавливают наличие ГЗТ к антигенам возбудителя (внутрикожная проба Фрея).

Лечение. Антибиотикотерапия с помощью препаратов тетрациклинового ряда и макролидов.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики инфекций, передающихся половым путем.

16.10.2. Возбудитель пневмонии (*C. pneumoniae*)

C. pneumoniae — возбудитель респираторного хламидиоза, характеризующегося пневмонией, бронхитом и общей интоксикацией. Микроб был впервые выделен в 1965 г. на о. Тайвань. Известны биовары *TWAR* (*Taiwan acute respiratory*), *Koala* и *Equine*. *C. pneumoniae* обладают слабым генетическим родством с другими хламидиями. Форма клетки грушевидная за счет расширенного периплазматического пространства. Удлиненным участком клетки элементарные тельца прикрепляются к эпителиальным клеткам респираторного тракта. *C. pneumoniae* плохо культивируются на всех биологических моделях. Содержат родоспецифический и видоспецифический белковый антиген.

Эпидемиология. Человек — единственный источник инфекции. Механизм заражения воздушно-капельный. Восприимчивость людей к *C. pneumoniae* высокая. Заболевания чаще отмечаются в холодное время года и встречаются у лиц разного возраста. Возможно бессимптомное носительство.

Патогенез и клиническая картина. *C. pneumoniae* обладают выраженным тропизмом к эпителию дыхательных путей. Хламидии могут вызывать фарингит, ларингит, бронхит, а также тонзиллит, синуситы, отиты. Проявления респираторного хламидиоза разнообразны. Хламидийные пневмонии клинически мало отличаются от поражений легких, вызываемых микоплазмами, легионеллами, некоторыми вирусами.

Внедряясь в легочную ткань и размножаясь там, хламидии вызывают гибель клеток и тяжелое воспаление легких. Инфекция *C. pneumoniae* может проявляться как затяжное острое респираторное заболевание, сочетающееся с пневмонией, часто случайно выявляемой при рентгенологическом исследовании. Наблюдаются бессимптомные формы респираторного хламидиоза. Возможно реинфицирование. У пожилых людей, находящихся на стационар-

ном лечении, может развиваться хламидийная пневмония как внутрибольничная инфекция.

Наряду с симптомами поражения дыхательных путей при заражении *C. pneumoniae* описаны отдельные случаи внепюльмональных проявлений: узловатая эритема, полирадикулоневрит, энцефалит.

Новое направление исследований инфекции *C. pneumoniae* возникло при установлении связи между наличием антител к хламидиям и частотой ишемической болезни сердца. У больных инфарктом миокарда IgA к хламидиям и иммунные комплексы с их участием обнаруживались в 2,9 раза чаще, чем у равноценных больных контрольной группы. Предполагается, что обменные нарушения, индуцируемые хламидийной инфекцией, способствуют накоплению в стенке сосуда триглицеридов, что является пусковым механизмом развития атеросклероза.

Иммунитет. После перенесенного заболевания иммунитет не формируется.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики серологический. Антитела в сыворотке крови можно обнаружить только спустя 3 нед от начала заболевания с помощью ИФА и РИФ. При первичной инфекции определяются IgM, при реинфицировании — IgG. Применяется ПЦР.

Возможно микроскопическое исследование мазков из мокроты, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Бактериологическое исследование не проводится.

Лечение. Применяют антибиотики группы макролидов, фторхинолоны, препараты тетрациклинового ряда.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

16.10.3. Возбудитель орнитоза (*C. psittaci*)

C. psittaci вызывает антропозоонозные заболевания, развивающиеся в результате инфицирования человека при профессиональном, реже бытовом контакте с животными, птицами.

Орнитоз — заболевание, характеризующееся первичным поражением респираторных органов, а также нервной системы, паренхиматозных органов, с явлениями общей интоксикации.

Возбудитель был открыт в 1875 г. Т. Юргенсом. Заболевание, вызываемое *C. psittaci*, было названо «пситтакоз» (от греч. *psittakos* — попугай), так как возникало после контакта с попугаями. Однако позже было замечено, что заразиться можно не только от

попугаев, но и от других птиц, и заболевание получило название «орнитоз» (от лат. *ornis* — птица).

Эпидемиология. Источником инфекции являются дикие, домашние и декоративные птицы — инфицированные или бессимптомные носители. Возможно заражение и от эктопаразитов птиц и грызунов. От человека к человеку заболевание передается очень редко.

Механизм заражения респираторный, пути заражения воздушно-пылевой и воздушно-капельный при вдыхании пыли, зараженной выделениями больных птиц.

Восприимчивость людей к орнитозу высокая. Заболевание носит профессиональный характер — чаще болеют люди, работающие на птицефермах, а также владельцы декоративных птиц.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами для возбудителя являются слизистые оболочки респираторного тракта. Возбудитель размножается в эпителии бронхиального дерева, в альвеолярном эпителии, а также в макрофагах. Развивается воспаление, происходит разрушение клеток, возникают бактериемия, токсинемия, аллергизация макроорганизма, поражение паренхиматозных органов. В клинической картине орнитоза симптомы поражения бронхов и легких имеют ведущее значение. Возникают осложнения со стороны сердечно-сосудистой (тромбофлебит, миокардит), центральной нервной систем и др. Возможна генерализованная форма хламидийной инфекции.

Иммунитет имеет нестерильный характер, преимущественно клеточный. Возможны повторные заболевания. Микроб способен персистировать в респираторных органах после клинического выздоровления. Длительно может сохраняться гиперчувствительность к антигенам возбудителя, которые выявляются при постановке внутрикожных проб.

Микробиологическая диагностика. Основной метод диагностики серологический. Определяют IgM с помощью РИФ и ИФА.

Выделение возбудителя из крови (первые дни заболевания) и мокроты применяется редко и возможно только в специализированных лабораториях.

Лечение. Применяют антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Предупреждение заражения людей основывается на проведении

ветеринарно-санитарных и медико-санитарных мероприятий (своевременное выявление источников инфекции, дезинфекция помещений, автоматизация производства и т.д.).

16.11. Микоплазмы (семейство *Mycoplasmataceae*)

Микоплазмы — самые мелкие свободноживущие бактерии размером 0,3–0,8 мкм, не имеющие клеточной стенки и окруженные только цитоплазматической мембраной. В настоящее время микоплазмы относятся к классу *Mollicutes*, который подразделяется на 3 порядка, 4 семейства, 6 родов и около 100 видов. Наибольшее значение имеет подсемейство *Mycoplasmataceae*, которое включает 2 рода — род *Mycoplasma* и род *Ureaplasma*.

Болезни, вызываемые микоплазмами, называются микоплазмозами. В клинической практике выделяют микоплазмозы респираторные (*M. pneumoniae* — основной возбудитель респираторного микоплазмоза), урогенитальные (возбудители воспалительных заболеваний урогенитального тракта — *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*). *M. incognitos* выделяется при генерализованном процессе, *M. fermentas* играет существенную роль в развитии клинических проявлений СПИДа. Микоплазмы являются мембранными паразитами, прикрепляясь к клетке хозяина, они могут длительное время размножаться и персистировать в макроорганизме, изменяя метаболизм инфицированных клеток. Длительное персистирование микоплазм в организме человека может проявиться процессами, инфекционная природа которых долгое время подвергалась сомнению (болезнь Крона, артриты, малигнизация и др.).

Морфологические и тинкториальные свойства. Микоплазмы — прокариотические микроорганизмы, имеющие лишь одну липопротеиновую мембрану, в которой содержатся стеролы. Поэтому микоплазмы требуют добавления в питательные среды в качестве фактора роста холестерина. Мембрана выполняет функции и клеточной стенки, и цитоплазматической мембраны. Отсутствие клеточной стенки определяет полиморфизм, осмотическую чувствительность, способность проходить через бактериальные фильтры, а также нечувствительность к лекарственным веществам, подавляющим синтез клеточной стенки (пенициллинам и др.).

Микоплазмы могут иметь палочковидную, кокковидную, нитевидную, а также ветвящуюся форму. По Граму окрашиваются отрицательно. Спор и капсул не образуют.

Культуральные свойства. Микоплазмы — факультативные анаэробы. Температурный оптимум 37 °С. Очень требовательны к питательным средам, растут на сложных средах, содержащих дрожжевой экстракт, а также экстракты сердца и мозговой ткани, сыворотку, стеролы, углеводы и др. Микоплазмы растут медленно. На плотных средах через несколько дней образуют мелкие круглые колонии с приподнятым центром, напоминающие яичницу-глазунью. Возможно культивирование на клеточных культурах и куриных эмбрионах. Рост ингибируется специфическими иммунными сыворотками.

Биохимическая активность у микоплазм низкая, некоторые виды способны ферментировать углеводы с образованием кислоты.

Факторы патогенности микоплазм весьма разнообразны. К ним относятся сложно устроенные полярные адгезиновые комплексы (белок Р1). Образование перекиси водорода и перекисных радикалов сопровождается повреждением мембраны клетки хозяина, что вызывает тесное слияние мембран при прикреплении микоплазм. При этом происходит подавление защитной функции мерцательного эпителия.

Выделение эндотоксина, гемолизинов, а также секреция ферментов (фосфолипаза, АТФаза, протеаза, нуклеаза) вызывают локальные клеточные разрушения.

Также у микоплазм есть капсулоподобная оболочка, повышающая прочность микроба и придающая им иммуносупрессорную активность.

Антигенная структура. Антигенами являются мембранные белки, а также гликолипиды и полисахариды. По антигенной структуре микоплазмы разделяются на виды.

Экология и резистентность. Микоплазмы широко распространены в природе, могут находиться в почве, стоячей воде, паразитировать в организме животных и растений.

Устойчивость во внешней среде относительно невысока. Микоплазмы чувствительны к нагреванию, а также к воздействию антисептиков и дезинфектантов в обычных концентрациях.

16.11.1. Возбудители респираторных микоплазмозов

M. pneumoniae, а также *M. hominis* — возбудители антропонозной респираторной инфекции, при которой могут наблюдаться

поражения верхних дыхательных путей, а также глубоких отделов респираторного тракта. *M. pneumoniae* был открыт в 1944 г.

Эпидемиология. Источник инфекции — больные в остром периоде заболевания или носители, перенесшие острую или бессимптомную инфекцию. Путь передачи воздушно-капельный. Особенности респираторного микоплазмоза являются относительно слабая контагиозность и высокая частота бессимптомных и легких форм инфекции.

Патогенез и клиническая картина. Возбудитель поражает клетки реснитчатого эпителия. Респираторный микоплазмоз может протекать по типу инфекции верхних дыхательных путей (фарингита, трахеобронхита) или по типу пневмонии. Адгезия микоплазм к эпителиальным клеткам приводит к инвагинации клеточных мембран и делает находящиеся в них микоплазмы недоступными воздействию антител, комплемента и других защитных факторов. Экзотоксин возбудителя оказывает токсическое действие на микроциркуляторное русло, нервную систему. Лихорадочный период длится до 4 нед, с умеренной интоксикацией, нередко больные переносят заболевание на ногах. Возможны гематогенная диссеминация в суставы, костный мозг, мозговые оболочки, а также развитие иммунопатологических процессов.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется непродолжительный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования являются мазки из носоглотки, мокрота, лаважная жидкость, сыворотка. Возможно применение бактериологического метода. Для обнаружения антигенов *M. pneumoniae* используют прямую РИФ.

В качестве серологического метода исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10–14 дней, в РНГА и ИФА. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более.

Диагноз может быть подтвержден с помощью молекулярно-генетических методов — ПЦР, ДНК-гибридизации.

Лечение. Препаратами выбора в лечении микоплазменной инфекции являются макролиды, тетрациклины или фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики, общие для всех респираторных инфекций.

16.11.2. Возбудители урогенитальных микоплазмозов и уреаплазмоза

К возбудителям урогенитальных микоплазмозов относят *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma fermentans*.

Эпидемиология. Источник инфекции — инфицированный человек. Микоплазмы, вызывающие урогенитальные заболевания, передаются половым путем. Возможны вертикальный путь передачи, а также инфицирование плода во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути.

Патогенез и клиническая картина. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка урогенитального тракта. Поражаются уретра, влагалище и другие органы мочеполовой системы.

Микоплазмы выявляются у 5–15% здоровых лиц. При воспалительных заболеваниях урогенитального тракта микоплазмы обнаруживаются в 60–90% случаев.

Иммунитет после перенесенной инфекции не формируется. Гуморальные антитела, образующиеся в низких титрах, не являются протективными.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат соскобы со слизистой оболочки уретры, влагалища, моча. Возможен бактериологический метод исследования. Принято считать, что микоплазмы причастны к развитию воспалительного процесса, если их титр в исследуемых пробах превышает 10^4 КОЕ/мл. Антигены микоплазм можно обнаружить в РИФ (прямой). Для определения антител в сыворотке крови используют серологический метод исследования — РПГА и ИФА. Также возможна постановка ПЦР.

Лечение. Применяются антибиотики — макролиды, тетрациклины, фторхинолоны.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Важны меры неспецифической профилактики.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.1

- А. Несмотря на сложную антигенную структуру *N. gonorrhoeae*, защитный иммунитет против гонореи не формируется. Назовите одну из причин этого явления.
- Б. Из мочи больного пиелонефритом на кровяном агаре был выделен коагулазоотрицательный стафилококк, который не вы-

зывает гемолиз и был устойчив к антибиотику новобиоцину. Назовите возбудителя.

- В. Среди инфекций, вызванных *S. pyogenes*, защитный иммунитет формируется только после скарлатины. Объясните причину данного явления.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.2

- А. Среди нижеперечисленных родов семейства *Enterobacteriaceae* отметьте те, в которых имеются возбудители воспалительных заболеваний мочевого тракта:
1. *Escherichia*.
 2. *Klebsiella*.
 3. *Proteus*.
 4. *Salmonella*.
- Б. Отметьте факторы патогенности, которые принимают непосредственное участие в развитии воспалительной диареи:
1. Пили IV типа.
 2. Энтеротоксин.
 3. Эффекторные белки ТТСС.
 4. Цитотоксин.
- В. Среди перечисленных возбудителей острых кишечных инфекций отметьте те, которые не инвазируют кишечную стенку и вызывают развитие секреторной диареи:
1. *Shigella*.
 2. *V. cholerae*.
 3. ЭИКП.
 4. ЭТКП.
- Г. Среди перечисленных факторов патогенности возбудителей холеры отметьте те, которые не участвуют в развитии секреторной диареи:
1. Нейраминидаза.
 2. Токсинкорегулируемые пили.
 3. Энтеротоксин.
 4. Гемагглютининпротеаза.
- Д. Среди перечисленных представителей семейства *Enterobacteriaceae* отметьте те, которые могут передаваться трансмиссивно:
1. *Klebsiella oxytoca*.
 2. *Yersinia pestis*.
 3. *Yersinia pseudotuberculosis*.
 4. *Proteus vulgaris*.

- Е. Для диагностики брюшного тифа на 1-й нед заболевания материалом для исследования служит кровь больного, из которой выделяют возбудителя. На основании знаний о факторах патогенности *S. typhi* и механизме патогенеза брюшного тифа обоснуйте возможность выделения возбудителя из крови на 1-й нед заболевания.
- Ж. В инфекционную больницу поступил больной с явлением гемолитического колита: частый жидкий стул с примесью крови до 10 раз в сутки. Также у него имелись клинические признаки уремического гемолитического синдрома. Посев испражнений на лактозосодержащие дифференциальные питательные среды не выявил роста лактозоотрицательных колоний. Назовите предполагаемого возбудителя. Ответ обоснуйте.
- З. Одним из клинических признаков чумы является образование увеличенного в размерах очень болезненного лимфатического узла — бубона. Назовите факторы патогенности возбудителя чумы, обеспечивающие этот процесс. Ответ обоснуйте.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.3

- А. Отметьте возбудителей, которые передаются трансмиссивным путем:
1. *B. melitensis*.
 2. *B. quantana*.
 3. *B. pertussis*.
 4. *B. mallei*.
- Б. Отметьте возбудителей, которые невозможно непосредственно выделить от человека в чистую культуру на питательной среде:
1. *F. tularensis*.
 2. *B. abortus*.
 3. *C. burnetii*.
 4. *L. pneumophila*.
- В. Отметьте возбудителей, для которых человек является источником инфекции:
1. *L. pneumophila*.
 2. *B. abortus*.
 3. *B. pertussis*.
 4. *F. tularensis*.

- Г. Отметьте возбудителей, которые могут передаваться человеку через молоко:
1. *B. melitensis*.
 2. *B. pertussis*.
 3. *C. burnetii*.
 4. *B. henselae*.
- Д. Важным фактором в патогенезе легионеллезов является:
1. Способность легионелл инвазировать капилляры легких, приводя к системной инфекции.
 2. Способность легионелл благодаря цитолизину предотвращать образование фаголизосомы в альвеолярных макрофагах, вызывая незавершенный фагоцитоз.
 3. Способность легионелл при помощи пилей прикрепляться к легочной ткани.
 4. Способность легионелл продуцировать экзотоксин.
- Е. Отметьте факторы патогенности *P. aeruginosa*:
1. Нейраминидаза.
 2. Внеклеточная аденилатциклаза.
 3. Пили IV типа.
 4. Фосфолипаза.
- Ж. Синегнойная палочка часто является возбудителем внутрибольничной пневмонии, сопровождающейся развитием ателектазов. Назовите факторы патогенности возбудителя, которые участвуют в их развитии.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.4

- А. Больной был прооперирован по поводу абсцесса кишечника. Из гнойного экссудата была выделена культура *B. fragilis*. Назовите факторы патогенности этого микроба, способствующие развитию этого процесса:
1. ЛПС.
 2. Капсула.
 3. Супероксиддисмутаза.
 4. Пили.
- Б. Отметьте патоодонтогенных возбудителей:
1. *Porphyromonas gingivalis*.
 2. *Leptotrichia buccalis*.
 3. *Veillonella parvula*.
 4. *Prevotella intermedia*.
 5. *Tannerella forsythensis*.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.5, 16.6

- А.** Отметьте факторы патогенности возбудителя сибирской язвы:
1. Протективный антиген.
 2. Отечный фактор.
 3. Цитотоксин.
 4. Лецитиназа.
 5. Фосфатаза.
- Б.** Отметьте факторы патогенности листерий:
1. Фосфолипаза.
 2. Металлопротеаза.
 3. Лецитиназа.
 4. Летальный токсин.
- В.** Студент во время купания в грязном пруду получил травму стопы с повреждением наружных покровов. Рану ушили, однако на следующие сутки вокруг хирургического шва появился отек. Кожа приобрела серо-синий цвет. Рана резко болезненна, края ее бледные, отечные, безжизненные, дно раны сухое. Окраска видимых в ране мышц напоминает вареное мясо. При надавливании на края раны из тканей выделяются пузырьки газа с неприятным сладковато-гнилостным запахом. Поставлен диагноз газовой гангрены. Назовите возбудителей газовой гангрены. Перечислите факторы, способствующие развитию газовой гангрены, назовите антисептик, которым необходимо промыть рану.
- Г.** При перекопке огорода мужчина 45 лет лопатой повредил себе ногу. С раной, загрязненной землей, он доставлен в стационар. В стационаре сделана операция и проведена экстренная профилактика столбняка. Назовите препараты, которыми целесообразно провести профилактику столбняка пациенту данного возраста.
- Д.** Через 10 ч после употребления в пищу консервированных огурцов домашнего приготовления у ребенка 7 лет появились рвота и диарея. На следующие сутки у ребенка появилась сухость во рту, он перестал четко видеть окружающие предметы. Появилась осиплость голоса, акт глотания стал затрудненным. С диагнозом ботулизма ребенок был госпитализирован в стационар. Назовите материал и метод проведения микробиологического исследования. Какое следует назначить лечение?

- Б. Больному после оперативного вмешательства назначен курс антибиотикотерапии препаратом широкого спектра действия. Через 4 дня после окончания курса лечения у больного появились боли в брюшной полости, лихорадка, диарея. Назовите микроб, который мог вызвать осложнения. Какой метод исследования можно применить для подтверждения диагноза?
- Ж. К факторам патогенности возбудителя сибирской язвы относят протективный антиген, отечный и летальный факторы. Каждый по себе эти факторы не оказывают токсического действия. Объясните причину.
- З. Объясните причину опасности заболевания листериозом у беременных.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.7

- А. Заболевание дифтерией вызывают:
1. *C. Ulcerans*.
 2. *C. pseudodiphtheriticum*.
 3. *C. pseudotuberculosis*.
 4. *C. diphtheria*.
- Б. Назовите биовары возбудителя дифтерии:
1. *Gravis*.
 2. *Xerosis*.
 3. *Mitis*.
 4. *Ovis*.
- В. Дифтерия относится к инфекциям:
1. Литическим.
 2. Пиретическим.
 3. Эндотоксическим.
 4. Токсинемическим.
- Г. Основной метод диагностики дифтерии:
1. Токсикологический.
 2. Бактериологический.
 3. Серологический.
 4. Антитоксический.
- Д. Для профилактики развития анафилактического шока противодифтерийную лошадиную сыворотку вводят:
1. По методу И. Мечникова.
 2. По методу Р. Коха.
 3. По методу А. Безредки.
 4. По методу Г. Рамона.

Е. У гражданки М., 25 лет, при проведении медицинского обследования, необходимого для оформления на работу в детское дошкольное учреждение (ясли-сад), из материала со слизистой оболочки носоглотки выделена дифтерийная палочка, однако гражданка М. была принята на работу. Обоснуйте с микробиологических позиций допустимость принятия гражданки М. на работу.

Ж. Туберкулез вызывают:

1. *M. tuberculosis*.
2. *M. paratuberculosis*.
3. *M. bovis*.
4. *M. vaccae*.

З. Микобактерии относятся к бактериям:

1. Фототрофным бактериям.
2. Галофильным бактериям.
3. Анаэробным бактериям.
4. Кислотоустойчивым бактериям.

И. Для постановки пробы Манту применяют:

1. Лепромин.
2. Корд-фактор.
3. Альт-туберкулин.
4. Очищенный туберкулин.

К. Для специфической профилактики туберкулеза применяют:

1. АКДС.
2. ЖКСВ-Е.
3. БЦЖ.
4. БУБО-М.

Л. Что характерно для возбудителя лепры:

1. Растет на искусственных питательных средах.
2. Патогенен для кроликов.
3. Патогенен для морских свинок.
4. Кислотоустойчив.

М. Микобактериозы вызывают:

1. *M. kansasii*.
2. *M. leprae*.
3. *M. avium*.
4. *A. bovis*.

- И. У пациента 40 лет с подозрением на туберкулез при бактериологическом исследовании мокроты обнаружены кислотоустойчивые бактерии. Однако постановка ПЦР для выявления микобактерий, вызывающих туберкулез, дала отрицательный результат. Интерпретируйте полученные результаты исследования. Назовите метод диагностики, который позволит установить диагноз.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.8

- А. Больной сифилисом прошел курс лечения, после чего у него проведены анализ крови на обнаружение специфических антител с помощью реакции микропреципитации (МП) с кардиолипидным диагностикумом и ИФА, в котором в качестве антигена использовался специфический белковый антиген. Результаты следующие: МП — отрицательный; ИФА — положительный. Оцените полученные результаты и эффективность проведенного лечения.
- Б. Молодой человек доставлен в больницу с симптомами поражения печени и началом развития почечной недостаточности. До этого он отдыхал в селе, где купался в пруду недалеко от пастбища коров. Больному поставлен диагноз лептоспироза. Назовите путь заражения больного лептоспирозом, лабораторные исследования, которые подтвердят диагноз, и мишень, которая поражается листериями в организме человека.
- В. Клещевой иксодовый боррелиоз характеризуется развитием в организме аутоиммунных и иммунопатологических процессов. Назовите фактор патогенности возбудителей клещевого иксодового боррелиоза, который способствует их развитию.
- Г. Больному с клинической картиной язвы желудка произведена гастроскопия со взятием биопсийного материала. Назовите экспресс-метод, позволяющий сделать предварительное заключение о наличии у больного *H. pylori*-инфекции.
- Д. Отметьте свойства, характерные для *S. jejuni*:
1. Рост в атмосфере 5% CO₂.
 2. Оксидазоположительный.
 3. Расщепляет уреазу.
 4. Продуцирует энтеротоксин.
 5. Продуцирует фосфолипазу.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.9

- А.** Назовите основные факторы патогенности риккетсий:
1. Микрокапсула.
 2. Фосфолипаза А₂.
 3. Адгезины (*OmpA*, *OmpB*).
 4. Экзотоксин.
- Б.** Назовите отличительные особенности риккетсий группы сыпного тифа:
1. Вызывают образование первичного комплекса.
 2. Поражают капилляры мозга.
 3. Отсутствие пептидогликана.
 4. Существуют в вегетативных и покоящихся формах.
- В.** Назовите отличительные особенности ориенций:
1. Отсутствие пептидогликана.
 2. Вызывают развитие первичного комплекса.
 3. Передаются человеку через личинки краснотелковых клещей.
 4. Передаются человеку через укусы иксодовых клещей.
- Г.** Назовите основные особенности эрлихий:
1. Имеют вегетативные и покоящиеся формы.
 2. Поражают лимфоциты.
 3. Культивируются в курином эмбрионе.
 4. Переносятся через иксодовых клещей.
- Д.** Какие положения характерны для возбудителя сыпного тифа?
1. *Переносчики* — вши.
 2. Поражают эндотелий сосудов с развитием васкулитов.
 3. Основной метод диагностики — серологический.
 4. Источник инфекции — крысы.
- Е.** В инфекционную больницу поступил больной 75 лет с клинической картиной сыпного тифа. Педикулез отсутствовал. Из анамнеза известно, что в 40-годы больной перенес сыпной тиф. Больному поставлен диагноз: болезнь Брилла–Цинссера. Объясните патогенез этого заболевания. Назовите лабораторные тесты, позволяющие поставить диагноз.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к 16.10, 16.11

- А.** Отметьте возбудителей, вызывающие заболевание дыхательного тракта, при котором источником инфекции является человек:
1. *C. trachomatis*.
 2. *M. pneumoniae*.
 3. *C. psittaci*.
 4. *C. pneumoniae*.
- Б.** Отметьте возбудителей, которые вызывают заболевания урогенитального тракта:
1. *C. trachomatis* А–С.
 2. *C. trachomatis* D–K.
 3. *C. trachomatis* L–L.
 4. *U. urealyticum*.
- В.** Отметьте возбудителей, для заболеваний вызываемых которыми источником инфекции являются птицы:
1. *M. hominis*.
 2. *M. pneumoniae*.
 3. *C. psittaci*.
 4. *C. pneumoniae*.
- Г.** *C. pneumoniae* является возбудителем органов дыхательного тракта, способным вызвать пневмонию. Отметьте те характеристики, которые специфичны для этого возбудителя и вызываемого им заболевания:
1. Микроб обладает двухфазным циклом развития.
 2. В состав цитоплазматической мембраны данного микроба входят стеролы.
 3. Основным методом диагностики вызываемого заболевания является серологический.
 4. Для специфической профилактики вызываемого заболевания используют неживую вакцину.
- Д.** При использовании серологического метода при скрининговом обследовании на урогенитальный хламидиоз важное значение имеет тип антигенного диагностикума. Назовите тип антигена, из которого будет приготовлен диагностикум, постановка серологического теста (ИФА) с которым исключит появление ложноположительных результатов. Ответ обоснуйте.

ЧАСТНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

17.1. РНК-содержащие вирусы

17.1.1. Пикорнавирусы (семейство *Picornaviridae*)

Picornaviridae (от исп. *pico* — малый, *na* — РНК) — семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс РНК. Семейство насчитывает более 230 представителей и состоит из 9 родов: *Enterovirus* (111 серотипов), *Rhinovirus* (105 серотипов), *Aphthovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (2 серотипа: 1 человека, 1 обезьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* — названия новых родов. Роды состоят из видов, виды — из серотипов. Все эти вирусы способны инфицировать позвоночных.

Структура. Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным вирусам. Диаметр вируса около 30 нм. Вирион состоит из икосаэдрического капсида, окружающего инфекционную однонитевую плюс РНК с протеином *VPg*. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых, в свою очередь, состоит из 5 белковых субъединиц — протомеров. Протомеры образованы 4 вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 располагаются на поверхности вириона, а VP4 — внутри вирусной частицы.

Репродукция. Вирус взаимодействует с рецепторами на поверхности клетки. С помощью этих рецепторов осуществляется перенос вирусного генома в цитоплазму, сопровождающийся потерей VP4 и освобождением вирусной РНК из белковой оболочки. Геном вируса может поступить в клетку путем эндоцитоза с последующим выходом нуклеиновой кислоты из вакуоли или путем инъекции РНК через цитоплазматическую мембрану клетки. На конце РНК имеется вирусный протеин — *VPg*. Геном используется, как и РНК, для синтеза белка. Один большой полипротеин транслируется с

вирусного генома. Затем полипротеин расщепляется на индивидуальные вирусные протеины, включая РНК-зависимую полимеразу. Полимераза синтезирует минус-нить матрицу с поверхности плюс-нити и реплицирует геном. VPg ковалентно присоединяется к 5'-концу вирусного генома. Структурные белки собираются в капсид, в него включается геном, образуя вирион. Время, необходимое для прохождения полного цикла размножения, — от заражения до окончания сборки вируса — обычно составляет 5–10 ч. Его величина зависит от таких факторов, как рН, температура, тип вируса и клетки-хозяина, метаболическое состояние клетки, число частиц, заразивших одну клетку. Вирионы освобождаются из клетки посредством ее лизиса. Репродукция происходит в цитоплазме клеток и сопровождается цитопатическим действием. В культуре клеток под агаровым покрытием вирусы образуют бляшки.

17.1.1.1. Энтеровирусы

Энтеровирусы (от греч. *enteron* — кишка) — группа вирусов, обитающая преимущественно в кишечнике человека и вызывающая разнообразные по клиническим проявлениям болезни человека.

Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Род включает вирусы полиомиелита, Коксаки А и В (по названию населенного пункта в США, где они были впервые выделены), *ECHO* (от англ. *Enteric cytopathogenic human orphan viruses* — кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты), энтеровирусы типов 68, 69, 70, 71 и др. В настоящее время имеются другие варианты классификации рода *Enterovirus*, например энтеровирусы человека представлены видом энтеровируса А, а также видами В, С и D, состоящими из серотипов.

Морфология и химический состав. Энтеровирусы — мелкие и наиболее просто организованные вирусы, имеют сферическую форму, диаметр 20–30 нм, состоят из одноцепочечной плюс-нитевой РНК и капсида с кубическим типом симметрии. Вирусы не имеют суперкапсидной оболочки. В их составе нет углеводов и липидов, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим растворителям жира.

Культивирование. Большинство энтеровирусов (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируется в первичных и переносимых культурах клеток из тканей человека и сопровождается цитопатическим эффектом. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Антигенная структура. Энтеровирусы имеют общие для всего рода группоспецифический и типоспецифические антигены.

Резистентность. Энтеровирусы устойчивы к факторам окружающей среды в широком диапазоне рН — от 2,5 до 11,0, поэтому они длительно (месяцами) сохраняются в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода. Многие дезинфектанты (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества) малоэффективны в отношении энтеровирусов, однако последние погибают при действии УФ-лучей, высушивания, окислителей, формалина, при температуре 50 °С в течение 30 мин, а при кипячении в течение нескольких секунд.

Восприимчивость животных. Энтеровирусы различаются по патогенности для лабораторных животных. Вирусы Коксаки по патогенности для новорожденных мышей разделены на группы А и В. При инфицировании мышей вирусами Коксаки А возникает диффузный паралич, тогда как при заражении мышей вирусами Коксаки В — спастические параличи. Вирусы *ЕСНО* непатогенны для всех видов лабораторных животных.

Эпидемиология и патогенез. Заболевания, вызываемые энтеровирусами, распространены повсеместно, отличаются массовым характером с преимущественным поражением детей. Источником инфекции являются больные и носители. Из организма больного возбудители выделяются с носоглоточной слизью и фекалиями, из организма вирусоносителя — с фекалиями. Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, через мух. Водные и пищевые эпидемические вспышки энтеровирусных инфекций регистрируются в течение всего года, но наиболее часто в летние месяцы. В первые 1–2 нед болезни энтеровирусы выделяются из носоглотки, обуславливая воздушно-капельный путь передачи. Возбудители инфекции проникают в организм человека через слизистые оболочки носоглотки и тонкой кишки, размножаются в их эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах, затем попадают в кровь. Последующее распространение вирусов определяется их свойствами и состоянием больного.

Клинические проявления. Энтеровирусы вызывают заболевания, характеризующиеся многообразием клинических проявлений, так как могут поражать различные органы и ткани: центральную нервную систему (ЦНС), сердце, органы дыхания, пищеварительный тракт, кожные и слизистые покровы.

Иммунитет. После перенесенной энтеровирусной инфекции формируется стойкий, но типоспецифический иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Применяют вирусологический и серологический с парными сыворотками больного методы. Вирусы выделяют из носоглоточной слизи в первые дни болезни, из кала, цереброспинальной жидкости. У погибших больных вирусы выделяют из пораженных органов. При серологической диагностике характерно нарастание титров антител к энтеровирусам в 4 раза и более с 4–5-го до 14-го дня болезни.

Лечение патогенетическое. Применяют препараты интерферона в первые дни заболевания и другие противовирусные препараты.

Профилактика. Для профилактики энтеровирусных инфекций (за исключением полиомиелита) специфические средства не применяют. Большое значение имеет неспецифическая профилактика: своевременное выявление и изоляция больных, санитарный надзор за работой пищевых предприятий, водоснабжением, удалением нечистот и отходов. Детям, общавшимся с больными, рекомендуют препараты интерферона.

17.1.1.1.1. Вирусы полиомиелита

Полиомиелит — острое лихорадочное заболевание, которое иногда сопровождается поражением серого вещества (от греч. *polios* — серый) спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые параличи и парезы мышц ног, туловища, рук.

Таксономия. Полиомиелит известен с глубокой древности. Вирусную этиологию болезни доказали К. Ландштайнер и Э. Поппер в 1909 г. Возбудитель полиомиелита относится к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Poliovirus*.

Структура. По структуре полиовирусы — типичные представители рода *Enterovirus*.

Антигенные свойства. Различают три серотипа внутри вида: 1, 2, 3, не вызывающие перекрестного иммунитета. Все серотипы патогенны для обезьян, у которых возникает заболевание, сходное по клиническим проявлениям с полиомиелитом человека.

Патогенез и клиническая картина. Естественная восприимчивость человека к вирусам полиомиелита высокая. Входными воротами служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Первичная репродукция вирусов происходит в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкой кишки. Это обуславливает обильное выделение вирусов из носоглотки и

с фекалиями еще до появления клинических симптомов болезни. Из лимфатической системы вирусы проникают в кровь (виремия), а затем в ЦНС, где избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). В результате этого возникают параличи мышц. В случае накопления в крови вируснейтрализующих антител, блокирующих проникновение вируса в ЦНС, ее поражения не наблюдается.

Инкубационный период продолжается в среднем 7–14 дней. Различают клинические формы полиомиелита: паралитическую (1% случаев), менингеальную (без параличей), abortивную (легкая форма, инанпаратная инфекция без клинически выраженных симптомов). Заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания, головных болей, рвоты, болей в горле. Полиомиелит нередко имеет двухволновое течение, когда после легкой формы и наступившего значительного улучшения развивается тяжелая форма болезни. Паралитическую форму чаще вызывает вирус полиомиелита серотипа 1.

Иммунитет. После перенесенной болезни остается пожизненный типоспецифический иммунитет. Иммунитет определяется в основном наличием вируснейтрализующих антител, среди которых важная роль принадлежит местным секреторным антителам слизистой оболочки глотки и кишечника (местный иммунитет). Эффективный местный иммунитет играет важнейшую роль в прерывании передачи диких вирусов и способствует вытеснению их из циркуляции. Пассивный естественный иммунитет сохраняется в течение 3–5 нед после рождения ребенка.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кал, отделяемое носоглотки, при летальных исходах кусочки головного и спинного мозга, лимфатические узлы. Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения исследуемым материалом первичных и перевиваемых культур клеток. О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию. Идентифицируют (типировать) выделенный вирус с помощью типоспецифических сывороток в реакции нейтрализации в культуре клеток. Важное значение имеет внутривидовая дифференциация вирусов, которая позволяет отличить дикие патогенные штаммы от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой полиомиелитной вакциной. Различия между дикими и вакцинными штаммами выявляют с помощью ИФА, реакции нейтрализации

цитопатического действия вируса в культуре клеток со штаммо-специфической иммунной сывороткой, а также в ПЦР.

Серологическая диагностика основана на использовании парных сывороток больных с применением эталонных штаммов вируса в качестве диагностикума. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM определяют методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Лечение патогенетическое. Применение гомологичного иммуноглобулина для предупреждения развития паралитических форм весьма ограничено.

Эпидемиология и специфическая профилактика. Эпидемии полиомиелита охватывали в 1940–1950 гг. тысячи и десятки тысяч человек, из которых 10% умирали и примерно 40% становились инвалидами. Основной мерой профилактики полиомиелита является иммунизация. Массовое применение вакцины против полиомиелита привело к резкому снижению заболеваемости.

Первая инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита была разработана американским ученым Дж. Солком в 1953 г. Однако парентеральная вакцинация этим препаратом создавала лишь общий гуморальный иммунитет, не формировала местную резистентность слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не обеспечивала надежную специфическую защиту.

Естественно аттенуированные штаммы вирусов полиомиелита всех трех типов получил в 1956 г. А. Сэбин, а в 1958 г. М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев разработали первую пероральную живую культуральную вакцину из трех серотипов штаммов Сэбина. Вакцину используют для массовой иммунизации детей, она создает стойкий общий и местный иммунитет.

ВОЗ в 1988 г. приняла решение о глобальной ликвидации полиомиелита путем охвата прививками всего детского населения планеты. Под ликвидацией подразумевали прекращение заболеваний и искоренение вируса полиомиелита.

Использование оральной поливакцины привело практически к полному исчезновению случаев полиомиелита в развитых странах Европы и в Америке и резкому снижению заболеваемости в развивающихся странах. В России случаи полиомиелита не регистрируются с 1.07.02 г.

У живой полиомиелитной вакцины имеются некоторые недостатки, наиболее серьезным из которых является возникновение

вакциноассоциированного полиомиелита у привитых и контактных лиц, инфицированных вирусами, выделяемыми привитыми детьми. Контактное инфицирование происходит обычно вирусом одного серотипа.

Показано, что у иммунокомпетентных лиц отсутствует длительное носительство полиовируса после вакцинации, в то время как у лиц с иммунодефицитами вакцинный штамм может выделяться в течение 7–10 лет. Риск развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у лиц с иммунодефицитами, особенно с нарушениями В-клеточного иммунитета, выше, чем у иммунокомпетентных лиц.

Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-гигиеническим мероприятиям: обеспечению населения доброкачественными водой, пищевыми продуктами, соблюдению личной гигиены, выявлению больных и подозрительных на заболевание лиц.

17.1.1.1.2. Вирусы Коксаки А и В

Вирусы Коксаки А и В названы по населенному пункту в США, где они были впервые выделены. По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены на группы А и В.

Вирусы Коксаки А (24 серотипа) не размножаются в культуре клеток, у новорожденных мышей вызывают диффузный миозит, сопровождающийся развитием трофических параличей.

Вирусы Коксаки В хорошо размножаются в культурах клеток обезьяньего и человеческого происхождения (*HeLa*, почка обезьяны). У новорожденных мышей вызывают спастические параличи.

Единственным хозяином вирусов в природе является человек. Основной механизм передачи фекально-оральный, возможен воздушно-капельный путь передачи. Вирусы обладают высокой резистентностью во внешней среде, выживают в канализационных водах, на предметах обихода и пищевых продуктах. Неделями сохраняются при 4 °С.

Вирусы Коксаки А вызывают у человека герпангину (герпетические высыпания на задней стенке глотки, сопровождающиеся дисфагией, лихорадкой, анорексией), пузырьчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания. Вирус Коксаки А24 вызывает геморрагический конъюнктивит. Инкубационный период 2–21 день.

Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, пери- и эндокардиты, спорадические параличи. Инкубационный период 5 дней.

Микробиологическая диагностика. Используют вирусологический метод, выделяя вирус из фекалий, отделяемого носоглотки путем одновременного заражения культур клеток и мышей-сосунков. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА, учитывая также характер патологических изменений у зараженных мышей.

17.1.1.1.3. Вирусы группы ЕСНО

Вирусы группы *ЕСНО* — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*, насчитывают более 30 типов. Вирусы *ЕСНО* непатогенны для всех видов лабораторных животных. Хорошо размножаются в культурах клеток обезьяньего и человеческого происхождения. Резервуар в природе — человек. Вирусы выделяются из организма человека с фекалиями. Обнаруживаются в сточных водах, водных источниках и водопроводной воде. Передаются фекально-оральным механизмом и воздушно-капельным путем. Вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания, фульминантный энцефаломиокардит у новорожденных.

Микробиологическая диагностика проводится вирусологическим и серологическим методами. Вирус выделяют из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки, заражая культуры клеток почек обезьян. Идентификацию вируса проводят в РТГА, РСК, РН, ИФА. Серологическую диагностику проводят, определяя в парных сыворотках крови нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА. Поскольку иммунитет при инфекциях *ЕСНО* и Коксаки является типоспецифическим, создание вакцин из многих типов вирусов является трудноосуществимой задачей. Поэтому основные меры профилактики связаны с мероприятиями санитарного характера.

17.1.1.2. Риновирусы

Риновирусы — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Rhinovirus*. Последний представлен двумя видами, состоящими из 100 серотипов, наиболее часто вызывающих ОРВИ. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (*ICAM-I*), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы могут пере-

даваться двумя механизмами: аэрозольным и контактно-бытовым. Проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях.

Микробиологическая диагностика проводится вирусологическим методом. Выделяют вирус из культур клеток с последующей идентификацией в РИФ, а также определяют нарастание титра антител в парных сыворотках с помощью РН.

17.1.1.3. Вирусы ящура

Вирусы ящура — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Aphthovirus*, состоящего из одного вида, представленного 7 серотипами. Вызывают ящур — зоонозную инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадочным состоянием, язвенными (афтозными) поражениями слизистой оболочки рта, кожи кистей и стоп у человека. Вирусы ящура по морфологии и химическому составу сходны с другими пикорнавирусами. Обладают высокой вирулентностью и дерматотропностью. Вирус может длительно (несколько недель) выживать в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах; чувствителен к дезинфектантам. Естественным резервуаром вируса служат больные животные, особенно крупный рогатый скот. От больных животных вирус выделяется с молоком, слюной и мочой. Человек заражается при уходе за больными животными, а также при употреблении сырого молока и молочных продуктов. Восприимчивость человека к ящуру невысокая.

Микробиологическая диагностика. Вирус выявляют в содержимом афт, слюне и крови путем заражения морских свинок, мышей-сосунков или культур клеток. Для серологической диагностики исследуют парные сыворотки крови в РСК, РН, РПГА, ИФА.

Профилактика ящура у человека неспецифическая.

17.1.1.4. Вирус гепатита А

Вирус гепатита А открыт в 1973 г. С. Фейнстоном.

Таксономия, морфология и антигенная структура. Вирус гепатита А относится к семейству *Picornaviridae* роду *Hepatovirus*. Типовой вид — вирус гепатита А — имеет один серотип. Это РНК-содержащий вирус, просто организованный, имеет диаметр 27–28 нм и один вирусоспецифический антиген. Установлено 6 генотипов вируса гепатита А. Вирус, подобный вирусу гепатита А, обнаружен у обезьян семейства игрункообразных. Этот вирус генотипически отличается от вируса гепатита А человека.

Культивирование. Вирус выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длителен, чем у энтеровирусов, цитопатический эффект не выражен.

Резистентность. Вирус гепатита А отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию; он сохраняется при 60 °С в течение 12 ч, инактивируется при кипячении в течение 5 мин. Относительно устойчив во внешней среде (воде, выделениях больных). При рН 1,0 вирус сохраняет жизнеспособность, в то время как другие пикорнавирусы инактивируются. Эти свойства вируса основные в эпидемиологии гепатита.

Восприимчивость животных. Экспериментальную инфекцию можно воспроизвести на обезьянах мармозетах и шимпанзе.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные как с выраженными, так и с бессимптомными формами инфекции. Механизм заражения фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями, начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений; в это время они наиболее опасны для окружающих. С появлением желтухи интенсивность выделения вирусов снижается. Вирусы гепатита А передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки, в детских коллективах — через игрушки, горшки. Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки.

Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в местах с дефицитом воды, плохими системами канализации и водоснабжения и низким уровнем гигиены населения. Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы.

Патогенез. Первичным местом размножения вируса является эндотелий тонкой кишки. Оттуда он попадает в порталный кровоток и печень, так как обладает гепатотропизмом. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитотоксического действия, а в результате иммунопатологических механизмов.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около 1 мес. Начинается остро с повышения температуры и явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты и др.). Возможно появление желтухи на 5–7-й день. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений, у детей до 5 лет обычно бессимптомное. Продолжительность заболевания 2–3 нед. Хронические формы не развиваются.

Иммунитет. После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с IgG. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме 4–6 мес и имеют диагностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживают антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо гуморального, развивается местный иммунитет в кишечнике.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат сыворотка и испражнения. Диагностика основана главным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в фекалиях. Вирусологическое исследование не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

Лечение симптоматическое.

Профилактика. Неспецифическая профилактика должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения и условий приготовления пищи. Для специфической пассивной профилактики используют иммуноглобулин по эпидемиологическим показаниям. Иммунитет сохраняется около 3 мес. Для специфической активной профилактики разработана и применяется инактивированная культуральная концентрированная вакцина. Разработана также рекомбинантная генно-инженерная вакцина.

17.1.2. Реовирусы (семейство *Reoviridae*)

Реовирусы — безоболочечные вирусы семейства *Reoviridae* (от англ. *respiratory, enteric, orphan viruses* — респираторные кишечные вирусы; *orphan* — сирота, поскольку первоначально роль вирусов в патологии была неизвестна), содержащие двунитевую фрагментированную РНК. Семейство включает более 500 представителей и содержит 12 родов, из которых медицинское значение имеют *Orthoreovirus*, *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Rotavirus* и *Seadornavirus*. Среди них имеются кишечные и респираторные вирусы, а также некоторые арбовирусы.

Род *Orthoreovirus* представлен вирусами 5 серотипов. Они широко распространены, выделяются от людей, млекопитающих в норме или при инфекциях ЖКТ и респираторного тракта. Род *Orbivirus* получил свое название из-за кольцевидной формы капсомеров вирионов (*orbis* — кольцо). Он включает арбовирусы Кемерово (пере-

носятся клешами, вызывает лихорадку Кемерово) и вирус синего языка овец (переносится мокрецами). Род *Coltivirus* включает арбовирус колорадской клещевой лихорадки (переносится клешами). Род *Seadornavirus* включает вирус Банна, впервые выделенный в 1967 г. в КНР от людей с неврологическими симптомами, переносится комарами (арбовирусная инфекция). Род *Rotavirus* содержит вирусы, вызывающие распространенные диареи (см. ниже).

Структура. Вирусы имеют сферическую форму диаметром 70–85 нм, 2–3-слойный капсид икосаэдрического типа симметрии; оболочка нет. Геном представлен сегментированной (10–12 сегментов) линейной двунитевой РНК. Вирион содержит транскриптазу (РНК-зависимую РНК-полимеразу). Сердцевина вириона состоит из внутреннего капсида и геномной РНК. Внутренний капсид содержит систему транскрипции; белки λ_1 , λ_3 , μ_2 . От сердцевины отходят шипы, представленные белком λ_2 . Внутренний капсид ротавирусов включает белки VP1, VP2, VP3 и VP6.

Наружный капсид реовирусов состоит из белков σ_1 (гемагглютинин и прикрепительный белок), σ_3 , μ_{1c} , а также белков λ_2 , отходящих от сердцевины и выступающих в виде шипов. Белок μ_{1c} определяет способность реовирусов заражать клетки кишечника и впоследствии поражать ЦНС. Наружный капсид ротавирусов включает белок VP4 (шипы на поверхности вириона, являющиеся гемагглютинином и прикрепительным белком) и белок VP7 — типоспецифический антиген, основной компонент наружного капсида. Ротавирусы и ортореовирусы активизируются протеолизом с увеличением их инвазионной способности (инфекционные субвирусные частицы — ИСЧ).

Репродукция. Реовирусы с помощью белка σ_1 могут адсорбироваться на клетке и проникать путем рецепторопосредованного эндоцитоза в цитоплазму, где под влиянием ферментов лизосом происходит разрушение наружного капсида с образованием субвирусных частиц. Реовирусы также могут проникать в клетку в виде инфекционных субвирусных частиц, не содержащих белка σ_1 . Инфекционные субвирусные частицы ротавирусов проникают через клеточную мембрану и освобождают сердцевину в цитоплазме; ферменты сердцевины инициируют продукцию иРНК. С каждого фрагмента геномной РНК считывается индивидуальная иРНК. Транскрипция генома проходит в раннюю и позднюю фазы. Минус-нить РНК используется как матрица. Вирионы собираются в цитоплазме клетки и выходят при ее лизисе.

17.1.2.1. Ротавирусы (род *Rotavirus*)

Ротавирусы человека вызывают ротавирусный гастроэнтерит у детей. Ротавирусы являются РНК-содержащими вирусами рода *Rotavirus*, семейства *Reoviridae*. Свое название они получили из-за строения вириона, по форме похожего на зубчатое колесо (от лат. *rota* — колесо).

Структура (рис. 17.1). Вирион ротавирусов сферический (70 нм), содержит двунитевую фрагментированную (11 сегментов) минус-негативную РНК. Трехслойный капсид имеет форму колеса с отходящими внутрь короткими «спицами». Вирион имеет 13 белков. Внутренний капсид включает белки VP1, VP2, VP3, VP6. Наружный капсид включает: 1) белок VP4 — шипы вириона (гемагглютинин и прикрепительный белок); 2) белок VP7 — основной компонент наружного капсида (типоспецифический антиген). VP4 может расщепляться на VP5 и VP8, что активизирует инфекционность вируса. Имеются неструктурные белки: *NSP1*, *NSP2*, *NSP3*, *NSP4*, *NSP5*, *NSP5A*, из которых *NSP4* — первый вирусный энтеротоксин, который вызывает секреторную диарею.

По антигенной структуре различают 7 серогрупп (А, В, С, D, Е, F, G). У человека и животных обнаружены серогруппы А, В и С, а остальные серогруппы — только у животных.

Репродукция. Вирионы проникают путем рецепторопосредованного эндоцитоза в клетку, где под влиянием ферментов лизосом

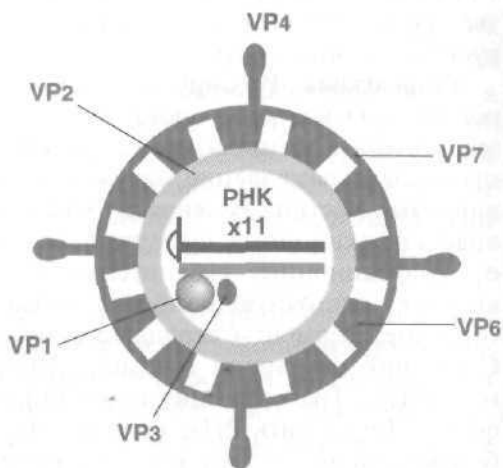


Рис. 17.1. Строение ротавируса. Показаны только 4 из 60 шипов VP4 и 1 из 11 сегментов РНК (обозначения в тексте)

происходит частичная депротеинизация — разрушение наружного капсида с образованием субвирусных частиц. Другой механизм проникновения заключается в активации вирионов протеазами (например, в ЖКТ) и превращении их в инфекционные субвирусные частицы, которые пенетрируют клеточную мембрану и в цитоплазме под действием лизосом утрачивают наружный капсид, освобождая сердцевину. Ферменты сердцевины инициируют продукцию иРНК, используя в качестве матрицы минус-нить РНК. Белки VP7 и NS28 синтезируются как гликопротеины и экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме. Плюс РНК является иРНК. Она включена внутрь капсидов как матрица для репликации +/--сегментированного генома. Капсиды ротавирусов агрегируют, связываются с белком NS28 в эндоплазматическом ретикулуме и приобретают белок VP7 наружного капсида. Выход вирионов из клетки происходит при ее лизисе.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. Источник инфекции — больные или вирусоносители, выделяющие ротавирусы с калом (фекально-оральный механизм передачи). Пути передачи водный (основной), пищевой, контактно-бытовой. Инкубационный период 1–3 сут. Ротавирусы поражают людей в основном в зимний период. Они вызывают гастроэнтериты, главным образом у детей (часто в возрасте от 3 мес до 2 лет), являются причиной смерти около 1 млн людей из-за ротавирусной диареи. Размножаются в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки, вызывая их гибель. Возможна локализация вирусов в других внутренних органах. Заболевание протекает с рвотой, болями в животе и диареей в течение 1–2 сут. Частота стула 10–15 раз в сутки.

Микробиологическая диагностика. Вирус обнаруживают в фильтрате кала (концентрация вирионов в кале 10^{10} /мкл на 3–8-й нед болезни) с помощью иммунной электронной микроскопии, ИФА, иммунодиффузионной преципитации в агаре, РСК, РН, РИФ, реакции коаггутинации, клонированных РНК-зондов. В сыворотке крови определяют нарастание титра антител с помощью ИФА, РСК, РПГА, РН, РИФ. Возможно применение ОТ-ПЦР.

Лечение симптоматическое.

Профилактика. Неспецифическая профилактика основана на соблюдении санитарно-гигиенических правил, санитарных норм водоснабжения и канализации. Для специфической профилактики разработаны живые пероральные вакцины из аттенуированных штаммов вируса.

17.1.3. Буньявирусы (семейство *Bunyaviridae*)

Таксономия и классификация. Семейство *Bunyaviridae* насчитывает более 250 серотипов вирусов, входящих в состав 5 родов. Патогенные для человека буньявирусы относятся к 4 родам: *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* и *Hantavirus*.

Прототипом вирусов данного семейства является впервые выделенный в Центральной Африке и переносимый комарами вирус Буньямвера. Название вируса дано по местности Буньямвера в Уганде.

Морфология. Вирионы 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 по размерам как L (*long*) — большой, M (*medium*) — средний и S (*short*) — малый. Буньявирусы не содержат М-белка, поэтому они более пластичны. Сердцевина вириона, содержащая рибонуклеопротеид (РНП), окружена липопротеидной оболочкой, на поверхности которой находятся шипы — гликопротеины Gn и Gc, которые кодируются М сегментом РНК.

Антигены. Белок N является группоспецифическим антигеном, который выявляется в РСК. Гликопротеины (Gn и Gc) — типоспецифические антигены, выявляемые в РН и РТГА. Это протективные антигены, индуцирующие образование вируснейтрализующих антител. Они также являются гемагглютинами. Гликопротеины — основные детерминанты патогенности, обуславливающие клеточную органотропность вирусов и эффективность их передачи членистоногими. Репродукция буньявирусов происходит в цитоплазме клетки. Выход вирусных частиц происходит путем экзоцитоза, а иногда лизиса клетки.

Устойчивость к действию физических и химических факторов. Буньявирусы чувствительны к действию эфира и детергентов, инактивируются при нагревании при 56 °С в течение 30 мин и почти мгновенно при кипячении, но длительно сохраняют инфекционную активность при замораживании. Буньявирусы стабильны при рН 6,0–9,0, инактивируются обычно применяемыми дезинфицирующими средствами.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. Буньявирусы широко распространены на всех континентах, а вызываемые ими заболевания относятся к зоонозным природно-очаговым инфекциям. Большая часть вирусов данного семейства относится к экологической группе арбовирусных инфекций (от англ. *arthropod-borne viruses* — вирусы, рожденные или передаваемые членистоногими), так как они передаются кровососущими членистоногими насекомыми (полный текст «Арбовирусные инфекции» изложен в материалах диска). Последние являются не только их переносчиками, но и основным резервуаром и постоянными хозяевами в природных очагах. Буньявирусы, как и другие представители арбовирусов, обладают способностью размножаться при двух температурных режимах: 36–40 °С и 22–25 °С, что позволяет им репродуцироваться в организме не только позвоночных, но и переносчиков. Большинство буньявирусов передается комарами. Наировирусы большей частью передаются клещами, а флебовирусы — москитами и комарами. Некоторые флебовирусы и буньявирусы могут передаваться мокрецами *Culicoides*.

Для заболеваний, вызванных данными вирусами, характерна сезонность. На территории России основное значение имеют клещи. Позвоночными хозяевами буньявирусов являются грызуны, птицы, зайцеобразные, жвачные животные, приматы. Заражение людей может происходить не только трансмиссивно через укусы кровососущими членистоногими, но и при контакте с больными людьми в результате попадания на поврежденную кожу и слизистые оболочки крови, а также других биологических выделений, содержащих вирус.

Вирусы рода Хантаан составляют исключение из правила в данном семействе, так как их основными хозяевами являются грызуны. Вместе с аренавирусами и филовirusами они выделены в экологическую группу нетрансмиссивных геморрагических лихорадок или робовирусов (от англ. *rodent-borne viruses* — вирусы, рожденные грызунами). Свидетельств участия в их передаче членистоногих не обнаружено (подробнее «Робовирусные инфекции» см. на диске).

Большинство буньявирусов вызывают лихорадочные заболевания, геморрагические лихорадки и энцефалиты. Наибольшее медицинское значение имеют вирус геморрагической лихорадки Крым–Конго (род *Nairovirus*) и вирусы геморрагической лихорадки с почечным синдромом (род *Hantavirus*), которые наиболее патогенны для человека.

Иммунитет. После перенесенных заболеваний остается стойкий иммунитет.

Лабораторная диагностика буньявирусных инфекций основана на выделении вирусов и обнаружении антител к ним в парных сыворотках, а также проведении ПЦР. Эти вирусы относятся к возбудителям особо опасных инфекций, поэтому выделение их проводится лишь в режимных лабораториях. Материалом для исследования служат кровь, взятая в остром периоде заболевания (при москитных лихорадках не позже 24–48 ч от начала заболевания), или кусочки тканей и органов (мозг, печень, селезенка, легкие и почки), полученные на аутопсии. Вирус может быть выявлен в организме кровососущих членистоногих переносчиков и во внутренних органах погибших инфицированных животных.

Для культивирования вирусов применяют культуры клеток из переносчиков, почки эмбрионов человека, ВНК-21, фибробласты куриного эмбриона, где они не оказывают выраженного цитопатического действия. Вирусы можно культивировать в куриных эмбрионах. К буньявирусам восприимчивы новорожденные белые мыши, белые крысы и хомячки. Универсальной моделью для выделения арбовирусов является интрацеребральное заражение новорожденных белых мышей, у которых они вызывают развитие энцефалита, заканчивающегося летально. Индикацию вирусов осуществляют на основании развития заболевания и гибели животных. Также заражают культуру клеток с последующей индикацией в РИФ, так как для буньявирусов нехарактерно развитие выраженного цитопатогенного действия. Идентификацию вирусов проводят в РН на мышах-сосунках, РСК, РТГА, РНГА, а также с помощью РИФ, ИФА и РИА.

Лечение и профилактика. Препараты для специфического лечения не разработаны. В ряде случаев применяют иммунные сыворотки переболевших лиц, рибавирин, интерферон и реаферон. Профилактика основана на защите от комаров, клещей и других кровососущих насекомых. Для создания искусственного активного приобретенного иммунитета применяют убитые вакцины.

17.1.3.1. Вирус геморрагической лихорадки Крым–Конго (ГЛКК)

Таксономическое положение и биологические свойства. Вирус ГЛКК относится к роду *Nairovirus*, антигенной группе ГЛКК. Обладает биологическими свойствами, характерными для вирусов

семейства *Bunyaviridae*. Это вазотропный арбовирус. Большинство штаммов вируса ГЛКК не обладает гемагглютинирующей активностью.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления. Заболевание впервые было выявлено в Крыму в 1944 г. Вирус выделен из крови больных, а также от его переносчиков — иксодовых клещей в 1945 г. М.П. Чумаковым. В 1956 г. в Конго при сходном заболевании был выделен вирус Конго, идентичный по биологическим свойствам вирусу крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудителя болезни называют вирусом геморрагической лихорадки Крым—Конго.

ГЛКК относится к арбовирусным природно-очаговым заболеваниям. В России это заболевание встречается на территории южных регионов. Резервуаром вируса в природе и источником инфекции являются многие виды пастбищных клещей, в основном гнатоомовые клещи. Животные — прокормители клещей служат временным резервуаром вируса, у них ГЛКК протекает в основном в виде бессимптомной инфекции. Человек чаще всего заражается в природных очагах трансмиссивно через укусы клещей и является тупиком в эпидемической цепи в природных очагах. Вирус также попадает через микроповреждения кожи и слизистые оболочки при контакте с кровью больного или инфицированными кровью предметами. Возможно заражение при раздавливании инфицированных клещей. Кровь больных в острую фазу заболевания содержит вирус в высоких концентрациях, в связи с чем возможно заражение при проведении медицинских манипуляций. Большинство заболеваний, возникших контактным путем, протекает тяжело. Это обусловлено наличием «эффекта пинг-понга», т.е. усилением вирулентности вируса после пассажа через организм человека. Аэрогенный механизм заражения возможен при авариях в вирусологических лабораториях.

Выделяют две клинические формы болезни: с геморрагическими проявлениями и без геморрагических проявлений. При геморрагической форме заболевания вирус проникает в организм и в течение инкубационного периода, длящегося от 1 до 14 дней, размножается в макрофагах, затем поступает в кровь. Он обладает вазотропностью, что ведет к развитию генерализованного капилляротоксикоза. В типичном случае заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой, выраженной интоксикацией,

тяжелыми геморрагическими проявлениями. Летальность до 40%. Смерть наступает от инфекционно-токсического шока, массивных кровотечений, печеночно-почечной недостаточности. Заболевание без геморрагических проявлений протекает легче, чем первая форма заболевания. Иммунитет напряженный. Антитела у переболевших сохраняются свыше 5 лет.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из крови больных и внутренних органов погибших путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток с идентификацией в РИФ, а также обнаружении антител в парных сыворотках с помощью серологических реакций, постановки ПЦР. Разработан лантанидная иммунофлюоресцентная система для обнаружения специфических IgM и IgG, а также антигенов вируса ГЛКК. Экспресс-диагностика вируса в крови, аутопсийном материале и переносчиках осуществляется с помощью РНГА или РИФ с флюоресцирующей моноклональной мышью сывороткой к вирусу ГЛКК.

Лечение и профилактика. Применяют реаферон, рибавирин. В течение первых 3 дней вводят гетерогенный специфический лошадиный иммуноглобулин, а также иммунную сыворотку, плазму или специфический иммуноглобулин, полученные из сыворотки крови реконвалесцентов или привитых лиц. Специфический иммуноглобулин используется для экстренной профилактики у лиц, соприкасающихся с кровью больного.

17.1.3.2. *Вирусы — возбудители хантавирусных инфекций: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусного легочного синдрома*

Таксономическое положение и биологические свойства. Возбудители ГЛПС и хантавирусного легочного синдрома относятся к вирусам семейства *Bunyaviridae* рода *Hantavirus* антигенному комплексу *Hantaan*. Типовой представитель данного рода — вирус Хантаан. Вирус был выделен из легочной ткани и экскрементов корейской полевки в 1978 г. (Lee H. et al.). В отличие от типичных буньявирусов, частицы его характеризуются большей гетерогенностью размеров (90–125 нм), а также наличием во внутренней полости неупорядоченно расположенных гранулярно-филаментозных структур. Вирус хорошо размножается в ряде культур клеток без выраженного цитопатического действия. Его удается пассировать на различных грызунах. Животные могут быть заражены различ-

ными способами, но самый лучший из них внутрилегочный способ заражения. Хантавирусы неоднородны в антигенном отношении. Возбудителями ГЛПС являются 4 серотипа вируса: Хантаан, Пуумала, Сеул и Добрава/Белград. Антигенная вариабельность вируса связана главным образом с различной видовой принадлежностью его основных хозяев — грызунов.

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. ГЛПС относится к природно-очаговым заболеваниям. В России наиболее высокие показатели ежегодной заболеваемости ГЛПС отмечаются на территориях Уральского, Поволжского и Волго-Вятского регионов.

Резервуаром и источником инфекции при ГЛПС являются мышевидные грызуны лесного комплекса, а при легочных поражениях — мышевидные грызуны степного комплекса. У грызунов эта инфекция протекает в виде бессимптомного вирусоносительства. Грызуны выделяют вирус в окружающую среду с калом, мочой и слюной. Основной механизм заражения человека аэрогенный с соответствующим ему воздушно-пылевым путем передачи. Возможен фекально-оральный механизм заражения алиментарным путем при употреблении продуктов, инфицированных выделениями зараженных грызунов или контактно-бытовым путем через грязные руки во время еды. Восприимчивость людей к инфицированию высокая. При аспирационном механизме заражения инфицируются большинство лиц, находящихся в зараженном помещении. Инфицированный человек эпидемической опасности не представляет.

В основе патогенеза лежит системное поражение стенки мелких сосудов, обусловленное вазотропным действием вирусов. Изменения наиболее выражены при ГЛПС в почках, надпочечниках, гипоталамусе, миокарде и кишечнике. При хантавирусном легочном синдроме наиболее выраженные изменения отмечаются в легких. Вирусемия длится 4–7 дней. Инкубационный период при ГЛПС 7–45 дней, чаще 2–3 нед. Заболевание начинается остро с повышения температуры и характеризуется симптомами поражения почек. Летальность до 1–2% в европейских и до 5–10% в дальневосточных районах России.

Инкубационный период при хантавирусном легочном синдроме 6 нед. Заболевание сопровождается развитием сердечно-легочной недостаточности с тяжелыми поражениями легких (пневмония). Летальность до 50–60%. В случае благоприятного исхода наступает период реконвалесценции.

Иммунитет у переболевших лиц стойкий, пожизненный. Повторные заражения гомологичным серотипом вируса отсутствуют.

Лабораторная диагностика хантавирусных инфекций основана на выделении вирусов из крови и мочи в острый период заболевания, а также обнаружении антител в парных сыворотках и моче больных. Вирусы чаще выделяют у мышей, так как в культуре клеток они не вызывают цитопатического действия. Индикацию вирусного антигена в легких мышей осуществляют с помощью РИФ, ИФА. Идентификацию вирусов проводят с помощью РИФ, ИФА и РНГА. Для серологической диагностики заболеваний применяют РИФ, ИФА, РТНГА, РНГА, РИА. Раннюю диагностику заболевания проводят, обнаруживая антигены вирусов в моче с помощью РИФ и ИФА. Применяют также ПЦР.

Специфическое лечение и профилактика. Применяют рибовирин и амиксин. В настоящее время для лечения и экстренной профилактики против вируса Хантаан разработан специфический иммуноглобулин человека жидкий направленного действия. В России разработана убитая вакцина против ГЛПС на основе штамма К-27 вируса Пуумала, которую применяют по эпидемиологическим показаниям. Необходимо соблюдать осторожность при работе с исследуемым материалом и кровью больных.

17.1.4. Тогавирусы (семейство *Togaviridae*)

Название семейства *Togaviridae* происходит от лат. *toga* — плащ или накидка, что отражает сложное строение вириона, наличие у вирусов внешней липидсодержащей оболочки (суперкапсида), окружающей РНП наподобие плаща. Семейство состоит из 4 родов, два из которых — род *Alphavirus* и род *Rubivirus* — играют роль в патологии у человека. Альфавирусы относятся к экологической группе арбовирусов. Типовым представителем рода является вирус Синдбис (*SIN*). Род *Rubivirus* включает вирус краснухи, который передается воздушно-капельным путем и не относится к арбовирусам.

17.1.4.1. Вирусы рода *Alphavirus*

Морфология, химический состав и особенности репродукции. Альфавирусы — это сложно устроенные гетерогенные по размерам вирусы. Геном их состоит из линейной однонитевой плюс-РНК, обладающей инфекционной активностью, окруженной капсидом

(С-белок) с кубическим типом симметрии. Нуклеокапсид окружен наружной двухслойной липопротеидной оболочкой, на поверхности которой располагаются гликопротеины E1, E2 и E3. Диаметр вирионов 65–70 нм. М-белок отсутствует.

Репродукция вирусов происходит в цитоплазме клетки, куда они проникают путем рецепторного эндоцитоза. Сборка и почкование вирионов путем экзоцитоза происходят на плазматической мембране зараженных клеток.

Устойчивость к действию физических и химических факторов. Вирусы чувствительны к эфиру и детергентам. Они легко разрушаются при 56 °С, устойчивы к рН 6,0–9,0, сохраняют инфекционную активность при замораживании. Вирусы высокочувствительны к УФ-облучению, действию формалина и хлорсодержащих дезинфектантов.

Антигенная структура. Основным протективным, видоспецифическим антигеном является гликопротеин E2, выявляемый в РН. Он индуцирует синтез антител, нейтрализующих инфекционные свойства вируса, а также участвует в прикреплении вируса к клетке. Гликопротеин E1 обладает гемагглютинирующей активностью (агглютинирует эритроциты гусей и цыплят), но не обладает протективными свойствами. Он ответствен за подгрупповую специфичность и выявляется в РТГА. Белок С нуклеокапсида обеспечивает родовую специфичность альфавирусов. По данным РТГА альфавирусы образуют 4 антигенных комплекса: венесуэльского (ВНЭЛ), западного (ЗЭЛ) и восточного (ВсЭЛ) энцефаломиелита лошадей, комплекс вирусов леса Семлики и негруппированные вирусы.

Особенности культивирования вирусов. Альфавирусы культивируют в культурах клеток фибробластов куриного эмбриона и др., где они оказывают выраженное цитопатическое действие. В культурах клеток под агаровым покрытием альфавирусы образуют бляшки. В культурах клеток из переносчиков альфавирусы цитопатическое действие не вызывают. К альфавирусам восприимчивы новорожденные белые мыши (1–3-дневного возраста) при интрацеребральном, подкожном и внутрибрюшинном заражении. Вирусы ВсЭЛ, ЗЭЛ, ВНЭЛ патогенны также для взрослых крыс, морских свинок и кроликов. Возможно заражение куриных эмбрионов в желточный мешок. Гибель куриных эмбрионов наступает через 2–3 дня.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления. Альфавирусы чаще встречаются в южных широтах. Они вызывают природно-

очаговые зоонозные инфекции. Почти все альфавирусы экологически связаны с комарами, являющимися не только их переносчиками, но и источником и резервуаром альфавирусов в природе. Резервуаром вирусов в природных очагах являются также позвоночные: птицы, грызуны, приматы и другие прокормители комаров. Основной механизм заражения трансмиссивный. Природные очаги поддерживаются за счет циркуляции вирусов между членистоногими и позвоночными. Человек, попадая в природный очаг заболевания, заражается при укусах инфицированными членистоногими. При высокой плотности населения и большой численности комаров человек становится источником-накопителем альфавирусов и они могут передаваться трансмиссивно от человека к человеку. Эпидемии заболевания обрываются тогда, когда создается большая иммунная прослойка населения в результате перенесенного заболевания и вакцинации.

Альфавирусы относятся к возбудителям особо опасных инфекций. В лабораторных условиях заражение людей может произойти в результате вдыхания аэрозолей при создании высоких концентраций вирусных частиц, поэтому работа с альфавирусами может проводиться лишь в специальных режимных лабораториях.

Патогенез альфавирусных инфекций состоит из стадий, характерных для всех арбовирусных заболеваний. Вирусы размножаются в тканях и органах членистоногих, в том числе в слюнных железах. При последующем укусе человека или животного при кровососании они проникают в кровь, кровью заносятся во внутренние органы, где размножаются в эндотелии капилляров, откуда снова поступают в кровь. Эта вторичная вирусемия сопровождается появлением лихорадки. Вазотропные вирусы поражают эндотелий капилляров внутренних органов, а нейротропные вирусы проникают в ЦНС, где вызывают гибель клеток.

У человека альфавирусы могут вызвать заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, высыпаниями на коже, развитием энцефалита и артрита. Основными представителями альфавирусов, патогенных для человека, являются вирусы Синдбис, лихорадки леса Семлики, Чикунгунья, О Ньонг-Ньонг, ВсЭЛ, ЗЭЛ и ВНЭЛ. (Полный текст изложен в материалах диска.)

ВсЭЛ, ЗЭЛ, ВНЭЛ, Чикунгунья, О Ньонг-Ньонг вызывают эпидемии заболеваний, проявляющиеся энцефалитом или системной лихорадкой.

Иммунитет. В результате перенесенных заболеваний появляется стойкий иммунитет. Вируснейтрализующие антитела сохраняются в течение многих лет.

Лабораторная диагностика. Выделение вирусов из крови и цереброспинальной жидкости проводят путем заражения новорожденных белых мышей интрацеребрально, а также заражения культур клеток, где они оказывают цитопатическое действие, и бляшек под агаровым покрытием. Идентификацию вирусов проводят в РН на мышцах или культурах клеток, в РТГА с эритроцитами гусей, РСК, РИФ и ИФА.

Серодиагностика основана на обнаружении антител в парных сыворотках с помощью РН, РСК, РТГА, РРГ, РНГА, РИФ, ИФА. Экспресс-диагностика альфавирусных инфекций основана на обнаружении антигенов в исследуемом материале с помощью РНГА, РИФ, ИФА, а также использовании молекулярно-генетических методов исследования (молекулярная гибридизация нуклеиновых кислот, ПЦР).

Специфическое лечение и профилактика. Применяют рибавирин, интерферон и реаферон. В ряде случаев для специфического лечения используют сыворотки реконвалесцентов и гетерогенные иммуноглобулины. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета в целях профилактики применяют убитые формолвакцины. Вакцинация необходима для персонала, работающего с вирусами.

17.1.4.2. Вирус краснухи

Вирус краснухи, помимо приобретенной краснухи, вызывает врожденную краснуху и прогрессирующий краснушный панэнцефалит.

В 1942 г. австралийский офтальмолог *N. Gregg* показал особую опасность вируса краснухи для плода при заболевании ею беременных женщин. Он отметил развитие у новорожденных классической триады врожденной краснухи: катаракты, глухоты и пороков сердца. Вирус был выделен в культуре клеток в 1962 г. одновременно двумя группами исследователей — *T. Weller* и *F. Neva* и *P. Parkman* и др.

Таксономическое положение вируса. Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Название происходит от лат. *rubrum* — красный, что связано с покраснением кожи у больных в связи с появлением на ней пятнисто-папулезной сыпи.

Морфология и химический состав вируса. Вирион вируса краснухи имеет сферическую форму, диаметр 60–70 нм. Геном вируса состоит из однонитевой плюс-нитевой РНК, окруженной капсидом с кубическим типом симметрии и внешней липидсодержащей оболочкой, на поверхности которой находятся шипы. В структуре вириона три белка — С, Е1 и Е2, два последние из них — гликопротеины, расположенные во внешней оболочке вириона.

Устойчивость к действию физических и химических факторов. Вирус краснухи чувствителен к эфиру и детергентам. Он малоустойчив к действию физических и химических факторов, неустойчив в окружающей среде. Вирус инактивируется при 100 °С за 2 мин. Разрушение вируса происходит под действием органических растворителей, хлорактивных соединений, формалина, УФ-лучей, солнечного света. При низких температурах в замороженном состоянии он сохраняет свою активность годами.

Антигенная структура. Вирус краснухи представлен одним серотипом. Он имеет внутренний нуклеокапсидный антиген С, выявляемый в РСК. Протективным антигеном является Е2, к которому вырабатываются вируснейтрализующие антитела. Е2 также является гемагглютинином, агглютинируя эритроциты голубей, гусей и 1–3-дневных цыплят. Е1 участвует в прикреплении вируса к клетке и формировании димера с Е2.

Особенности культивирования. Вирус краснухи вызывает развитие цитопатического действия и образование бляшек под агаровым покрытием лишь в некоторых перевиваемых культурах клеток: ВНК-21, *Vero* и др., а также в первичных культурах клеток из тканей человеческого плода, в которых он вызывает очаговую деструкцию клеточного монослоя и образование цитоплазматических эозинофильных включений. Культивирование в других культурах клеток не вызывает развития цитопатического действия. Поэтому в них вирус обнаруживают по феномену интерференции, при этом в качестве индуктора для суперинфекции используют вирус ЕСНО-11 и вирус везикулярного стоматита, размножение которых в культурах клеток всегда сопровождается развитием цитопатического действия. К вирусу чувствительны куриные и утиные эмбрионы.

Эпидемиология. Краснуха — антропонозное заболевание. Источниками вируса являются человек, больной клинически выраженной или бессимптомной формой краснухи, представляющий

эпидемическую опасность со второй половины инкубационного периода и в течение 7 дней с момента появления сыпи, а также дети с врожденной краснухой, выделяющие вирус в окружающую среду с носоглоточным секретом, а также с мочой и испражнениями в течение многих месяцев (до 2 лет). Отличительной чертой заражения вирусом является наличие двух самостоятельных путей передачи: воздушно-капельного у лиц, общавшихся с источником инфекции, и трансплацентарного от матери к плоду. При этом трансплацентарная передача вируса является связующим звеном в цепи аэрогенного механизма заражения, так как дети с врожденной краснухой передают вирус окружающим воздушно-капельным путем. Вирус, персистирующий в организме больного врожденной краснухой, обладает повышенной вирулентностью.

Патогенез и клинические проявления. Различают две формы болезни: приобретенную и врожденную краснуху, которые имеют существенные различия в клинических проявлениях и механизмах заражения. Входными воротами инфекции при приобретенной краснухе являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, откуда вирус проникает в регионарные лимфатические узлы, где размножается и поступает в кровь. С током крови вирус разносится по органам и оседает в лимфатических узлах и эпителиальных клетках кожи, где и развивается иммунная воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением пятнисто-папулезной сыпи. Инкубационный период 11–24 дня, в среднем 16–21 день. Заболевание начинается с незначительного повышения температуры и легких катаральных симптомов, конъюнктивита, а также увеличения заднешейных и затылочных лимфатических узлов. В последующем появляется пятнисто-папулезная сыпь, расположенная по всему телу. Вирус выделяется из организма больных с секретом слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также с мочой и фекалиями. Он исчезает из крови через 2 суток после появления сыпи, но сохраняется в секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей в течение 2 нед. У детей краснуха, как правило, протекает легко.

Иммунитет. Независимо от формы заболевания у переболевших лиц остается стойкий, напряженный иммунитет.

Врожденная краснуха — факультативная медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате внутриутробного трансплацентарного заражения плода, персистенции вируса в его тка-

нях, где он оказывает тератогенное действие. Она характеризуется развитием катаракты, глухоты и пороков сердца, а также других аномалий развития. Слепота в сочетании с глухотой и поражением ЦНС приводят к умственной отсталости. Особую опасность представляет заражение краснухой в I триместре беременности, так как в этом периоде происходит формирование всех основных тканей и органов плода. Около 1/4 детей, зараженных в этот период, рождаются с симптомами врожденной краснухи, а у 85% детей регистрируются другие формы патологии развития. Тератогенное действие вируса обусловлено торможением митотической активности клеток, ишемией плода в результате поражения сосудов плаценты, иммуносупрессивного действия избыточной антигенной нагрузки на развивающуюся иммунную систему, а также прямым цитопатогенным действием вируса на клетки плода. У новорожденных с врожденной краснухой определяются IgM как показатель внутриутробной инфекции. Иммуитет после врожденной краснухи менее стоек, так как формирование его происходит в условиях незрелой иммунной системы плода. У лиц с врожденной краснухой в течение второго десятилетия жизни может развиваться прогрессирующий краснушный панэнцефалит (ПКПЭ) — медленная вирусная инфекция, характеризующаяся комплексом прогрессирующих нарушений двигательной и умственной функции ЦНС и завершающаяся летальным исходом.

Лабораторная диагностика краснухи основана на выделении вируса из смывов со слизистой оболочки носа и зева, крови, мочи, реже испражнений, а также внутренних органов погибших детей и обнаружении антител в парных сыворотках и цереброспинальной жидкости при врожденной краснухе и ПКПЭ, а также постановке ПЦР. Так как вирусологический метод сложен и трудоемок, основной комплекс методов диагностики краснухи включает определение специфических антител к вирусу в ИФА: обнаружение специфических IgM или нарастание IgG в парных сыворотках, определение индекса avidности IgG и выявление РНК вируса краснухи.

Специфическое лечение и профилактика. Первоочередной задачей профилактики является защита беременных от внутриутробного инфицирования плода, а не предохранение от краснухи детских контингентов. С этой целью применяют живую вакцину из аттенуированных штаммов. В национальный календарь профилак-

тических прививок включены вакцинация против краснухи у детей в 12–15 мес, а также ревакцинация детей в возрасте 6 лет и иммунизация девочек в возрасте 13 лет, а также выборочную вакцинопрофилактику у серонегативных женщин детородного возраста. Иммунитет у привитых сохраняется в течение 20 лет. Заболевание краснухой в I триместре беременности является показанием к прерыванию беременности.

17.1.5. Вирусы семейства *Flaviviridae*

Название семейства *Flaviviridae* происходит от лат. *flavus* — желтый по названию заболевания «желтая лихорадка», которое вызывает вирус данного семейства. Патогенные для человека вирусы входят в состав двух родов: рода *Flavivirus*, в состав которого входят возбудители арбовирусных инфекций, и рода *Hepacivirus*, в состав которого входят вирус гепатита С (HCV) и вирус гепатита G (HGV) (см. раздел 17.3).

Типовым представителем семейства *Flaviviridae* является вирус желтой лихорадки, относящийся к роду *Flavivirus*.

Морфология, химический состав, особенности репродукции. Это сложные вирусы сферической формы, диаметром 40–60 нм. Геном вирусов состоит из линейной однонитевой плюс-нитевой РНК, окруженной капсидом с кубическим типом симметрии. Нуклеокапсид окружен суперкапсидом, который содержит на своей поверхности 2 гликопротеина. При репродукции вирусы проникают в клетку путем рецепторного эндоцитоза, взаимодействуя с поверхностными фосфо- и гликолипидами. В последующем происходит слияние вирусной оболочки со стенкой вакуоли. Вирусы реплицируются в цитоплазме, сборка происходит во внутриклеточных вакуолях. В полости вакуолей вирусные частицы часто образуют кристаллоподобные образования, формируемые вирусными белками.

Устойчивость к физическим и химическим факторам. Вирусы чувствительны к действию эфира, детергентов и формалина. Устойчивость флавивирусов к действию физических и химических факторов такая же, как и у альфавирусов.

Антигенная структура. Гликопротеин, являющийся гемагглютинином, содержит видо- и родоспецифические антигенные детерминанты. Характерной особенностью флавивирусов является их способность образовывать в инфицированных клетках растворимый антиген, обладающий активностью в РСК и РИД. Антитела

к нему обладают нейтрализующей активностью. Представители флавивирусов внутри семейства и рода по антигенному родству в РТГА сгруппированы в 15 антигенных комплексов или групп: комплекс вирусов клещевого энцефалита, японского энцефалита, лихорадки денге и т.д. Вирус желтой лихорадки стоит вне этих комплексов.

Особенности культивирования. Вирусы культивируют во многих первичных и перевиваемых культурах клеток, цитопатическое действие хорошо проявляется в культурах клеток СПЭВ, ВНК-21. Универсальной моделью для выделения флавивирусов является интрацеребральное заражение новорожденных белых мышей, а также 3–4-недельных белых мышей, у которых отмечается развитие параличей. В качестве экспериментальной модели используют обезьян. Вирусы культивируют также путем заражения куриных эмбрионов на ХАО и в желточный мешок. Гибель куриных эмбрионов отмечается через 72 ч. Для вирусов лихорадки денге высокочувствительной моделью является интраторакальное и интракапугальное заражение комаров.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления. Флавивирусы широко распространены в природе и, как и другие арбовирусы, вызывают природно-очаговые заболевания с трансмиссивным механизмом заражения. Основным резервуаром и источником флавивирусов в природе являются кровососущие членистоногие переносчики, у которых доказано наличие трансфазовой и трансовариальной передачи флавивирусов. Большая часть флавивирусов распространяется комарами (вирусы лихорадки денге, вирус желтой лихорадки, японского энцефалита, лихорадки Западного Нила), некоторые передаются клещами (вирусы клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вирус болезни леса Киассанур и др.). Комариные флавивирусные инфекции распространены преимущественно в южных широтах, в то время как клещевые встречаются повсеместно. Важную роль в поддержании флавивирусов в природе играют прокормители кровососущих членистоногих переносчиков — теплокровные позвоночные животные: грызуны, птицы, летучие мыши, приматы и т.д., у которых инфекция обычно протекает бессимптомно, но сопровождается выраженной вирусемией, что способствует трансмиссивному механизму заражения. Человек — случайное, тупиковое звено в экологии флавивирусов, однако для лихорадки денге и городского

типа желтой лихорадки больной человек также является основным резервуаром и источником вируса.

Помимо основного трансмиссивного механизма заражения и пути передачи, заражение флавивирусами может происходить контактным, аэрогенным и пищевым путями.

Патогенез сходен с патогенезом заболеваний, вызываемых другими арбовирусами (см. патогенез буньявирусных и альфавирусных инфекций). Флавивирусы более патогенны, они вызывают тяжело протекающие заболевания, сопровождающиеся поражением печени и геморрагическим синдромом (желтая лихорадка, лихорадка денге, омская геморрагическая лихорадка, болезнь леса Киассанур) или развитием энцефалитов (клещевой энцефалит, японский энцефалит).

Иммунитет после перенесенных заболеваний напряженный, повторные заболевания не наблюдаются.

Лабораторная диагностика основана на выделении вирусов путем интрацеребрального заражения мышей, культур клеток, куриных эмбрионов и заражения комаров, а также обнаружении антител в парных сыворотках. Материалом при проведении вирусологического исследования служат кровь, взятая в первые дни заболевания и в период повторного приступа лихорадки, цереброспинальная жидкость, секционный материал (мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы), внутренние органы погибших диких животных, переносчики — клещи, комары, москиты, а также молоко коз, коров и овец (вирус клещевого энцефалита), озерная вода, в которой находились тушки павших животных (вирус омской геморрагической лихорадки). Индикация вирусов проводится на основании гибели мышей и куриных эмбрионов, в культурах клеток с помощью РГА с эритроцитами гусей, по обнаружению цитопатического действия и бляшкообразованию. Идентификация проводится с помощью РН, РТГА, РСК, РНГА, РИД, РИФ, ИФА. По сравнению с РСК и РТГА РН наиболее специфична при работе с арбовирусами, позволяет осуществлять их типовую дифференциацию.

Обнаружение антител в парных сыворотках проводят с помощью РТГА, РНГА, РСК, РРГ, РН, РИФ, ИФА. Диагностическим считается нарастание титров антител более чем в 4 раза. Обнаружение IgM свидетельствует о свежем инфицировании. При энцефалитах важную роль играет обнаружение антител в цереброспинальной жидкости, так как их раннее обнаружение свидетельствует о текущей инфекции.

Экспресс-диагностика flavivirusных инфекций осуществляется на основании обнаружения антигенов с помощью РНГА, РИФ, ИФА и РИА. Из молекулярно-генетических методов диагностики применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот и ПЦР.

Лечение и профилактика. Из противовирусных препаратов для лечения применяют рибавирин, интерферон, реаферон, биназу. Для экстренной профилактики и лечения используют гетерогенные и гомологичные иммуноглобулины. При проведении вакцинопрофилактики для создания активного искусственного приобретенного иммунитета применяют в основном убитые формалином вакцины, за исключением живой вакцины против желтой лихорадки.

17.1.5.1. Вирус желтой лихорадки

Таксономическое положение и биологические свойства. Возбудитель желтой лихорадки был открыт в 1901 г. на Кубе американской военной миссией во главе с майором У. Ридом. Этот вирус является типовым представителем семейства *Flaviviridae* и относится к роду *Flavivirus*. Это РНК-геномный вирус, серологических вариантов не имеет. Обладает вазотропизмом и нейротропностью, поражает сосуды внутренних органов, клетки висцеральных органов. Во внешней среде вирус малоустойчив.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления. Заболевание распространено в тропических и субтропических странах Центральной и Южной Америки, Африки. Различают две эпидемиологические формы желтой лихорадки — джунглевая (зоонозная) и городская (антропонозная). При джунглевой природно-очаговой зоонозной форме вирус циркулирует главным образом между обезьянами и комарами, которые могут нападать на людей. Главную роль в возникновении эпидемий играет городская форма желтой лихорадки, при которой вирус циркулирует между человеком и синантропными комарами *A. aegypti*. Вирусы активно размножаются в комарах, достигая определенных критических концентраций в слюнных железах комаров, что необходимо для инфицирования человека. Вспышки этого заболевания соответствуют ареалу распространения переносчиков вируса: от 42° северной широты до 40° южной широты.

Желтая лихорадка не только относится к особо опасным инфекциям, но и является единственной карантинной арбовирусной

инфекцией. Механизм заражения трансмиссивный. Вирус попадает в организм человека при укусе его комарами и последующем кровососании. Инкубационный период 3–6 дней. Вирус проникает в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение в течение всего инкубационного периода. Затем он попадает в кровь; вирусемия продолжается 3–4 дня. Распространяясь гематогенно и обладая вазотропизмом, вирус попадает в печень, почки, костный мозг, селезенку, а также головной мозг. Развиваются дистрофия и некроз гепатоцитов, поражаются клубочковый и канальцевый аппараты почек. Заболевание может возникнуть также при попадании крови больного или погибшего человека на поврежденную кожу или слизистые оболочки. Клинически заболевание проявляется лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек. Летальность до 20–50%. Иммуитет напряженный.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса из крови не позднее 3–4-го дня болезни, а в летальных случаях — из печени путем заражения новорожденных белых мышей, комаров и культур клеток и определения нарастания титров антител в парных сыворотках с помощью РТГА, РСК, РН и ИФА. Экспресс-диагностика проводится индикацией вирусного антигена в крови больных или печени умерших с помощью ИФА. Для ускоренной диагностики определяют IgM в сыворотках крови с помощью ИФА, что говорит о текущей инфекции.

Специфическое лечение и профилактика. Специфическое лечение желтой лихорадки не разработано. Всем лицам, выезжающим в неблагополучные по желтой лихорадке регионы, а также лицам, проживающим на эндемичных по желтой лихорадке территориях, для профилактики применяют вакцину желтой лихорадки живую (штамм 17D). Вакцина создает напряженный иммунитет с 10-го дня после первичной вакцинации на протяжении 10 лет.

17.1.5.2. Вирус клещевого энцефалита

Таксономическое положение и биологические свойства. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) выделен в 1937 г. на Дальнем Востоке Л.А. Зильбером и соавт. Является типовым представителем вирусов комплекса клещевого энцефалита рода *Flavivirus*, в состав которого входят вирус омской геморрагической лихорадки, вирус болезни леса Киассанур и другие сходные по биологическим свой-

ствам и в антигенном отношении вирусы. Это типичный арбовирус умеренного пояса, он включает три подтипа: европейский, дальневосточный и сибирский.

Геном ВКЭ представлен однонитевой плюс-РНК. Зрелый вирус содержит три структурных белка: капсидный белок С, мембранный белок М и поверхностный белок Е. Белок Е обуславливает тропизм вирусов к клеткам. На его поверхности располагаются детерминанты висцеротропности и нейровирулентности. В геноме ВКЭ закодированы неструктурные белки NS1–NS5 и вирусная РНК-полимераза. Они участвуют в репликации вируса. Несмотря на небольшую устойчивость вируса к действию физических и химических факторов, в организме переносчиков он сохраняет свою жизнеспособность в широком диапазоне температур — от -150°C до 30°C , что способствует его широкому распространению. Вирус проявляет высокую резистентность к действию кислых значений рН, что важно при алиментарном пути заражения.

Эпидемиология. Переносчиком и основным долговременным резервуаром вируса являются иксодовые клещи (таежный — *I. persulcatus* и лесной — *I. ricinus*). Поддержание длительной циркуляции вируса осуществляется за счет грызунов, птиц, диких и домашних животных. Для клещевого энцефалита характерна весенне-летняя сезонность.

Основной механизм заражения трансмиссивный. Человек заражается при укусе инфицированным клещом. Нередко для развития заболевания достаточно лишь наползания на кожу клещей и нимф. Проникновение вируса в организм возможно также контактным путем через мелкие повреждения кожи. Доказан и алиментарный путь заражения при употреблении сырого молока коз и овец (молочная лихорадка или двухволновый менингоэнцефалит).

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период 8–23 дня. Различают висцеральную и невральную стадии клещевого энцефалита. Вирус размножается в месте входных ворот инфекции под кожей, откуда он попадает в кровь, вызывая первичную вирусемию. Далее вирус проникает в лимфатические узлы, селезенку, эндотелий кровеносных сосудов, где активно размножается. При пищевом пути заражения входными воротами является слизистая оболочка глотки и тонкой кишки. В конце инкубационного периода в результате активного размножения вируса возникает вторичная вирусемия, длящаяся 5 дней. Вирусы гема-

тогенно, а возможно, и периневрально проникают в головной и спинной мозг. Процесс носит чрезвычайно диффузный характер, поражая все отделы ЦНС. Особенно страдают крупные двигательные клетки в сером веществе спинного мозга и ядрах двигательных черепно-мозговых нервов в стволе головного мозга. Здесь отмечается наибольшее скопление вирусов, вызывающих некроз клеток. Несмотря на вирусемию, больной человек является «тупиком» для вируса, так как не может быть донором для клещей.

Различают три клинические формы клещевого энцефалита: лихорадочную, менингеальную и очаговую, которая протекает наиболее тяжело и сопровождается развитием параличей шеи и верхних конечностей.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет. ВКЭ относится к факультативным возбудителям медленных вирусных инфекций. В ряде случаев у 2–12% больных отмечается прогрессивное течение заболевания (от лат. *gradatio* — постепенное усиление, неуклонное прогрессирование) с переходом в хроническую форму на фоне активного антителообразования. Персистирующий ВКЭ меняет свои свойства. Он не экспрессирует антигены на поверхности клеток и не оказывает цитопатического действия.

Лабораторная диагностика клещевого энцефалита основана на обнаружении вируса и его антигенов в исследуемом материале, постановке ПЦР, а также обнаружении антител. Вирус выделяют из крови и cerebrospinalной жидкости больных, а также внутренних органов и мозга умерших путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей и культур клеток. Идентификацию вируса проводят в РТГА, РИ и РСК, а в монослое культур клеток в РИФ. Обнаружение антител в парных сыворотках и cerebrospinalной жидкости проводят с помощью РСК и РТГА. Для обнаружения специфических IgM и IgG к белку Е ВКЭ применяют ИФА. Разработана лантанидная иммуофлюоресцентная система для выявления специфических антител классов М и G, а также антигенов ВКЭ. Обнаружение антигенов в исследуемом материале, в том числе в клещах, снятых с укушенных людей, проводят с помощью ИФА-Е. Экспресс-диагностика клещевого энцефалита основана на обнаружении вирусного антигена в крови с помощью РИГА и ИФА, выявлении IgM-антител на первой неделе заболевания в cerebrospinalной жидкости и обнаружении РНК

вируса с помощью ПЦР в крови и цереброспинальной жидкости у людей.

Специфическое лечение и профилактика. Для лечения и экстренной профилактики клещевого энцефалита применяют специфический гомологичный донорский иммуноглобулин против клещевого энцефалита. При отсутствии данного препарата назначают специфический гетерологичный лошадиный иммуноглобулин. При невозможности введения иммуноглобулина используют индуктор интерферона (йодантипирин). Серотерапию необходимо начинать не позднее 3–4-го дня заболевания. Для вакцинации лиц, проживающих на эндемичных по клещевому энцефалиту территориях, а также выезжающих на эти территории в весенне-летний период используют убитые культуральные вакцины.

Для исключения пищевого пути заражения в природных очагах клещевого энцефалита необходимо потреблять только кипяченое молоко.

17.1.5.3. Вирус лихорадки Западного Нила

Таксономическое положение. Вирус лихорадки Западного Нила (ЛЗН) является представителем антигенного комплекса вирусов японского энцефалита. Вирус имеет 4 генотипа.

Эпидемиология, патогенез и клинические проявления. Возбудитель ЛЗН распространен во многих странах. В России заболевание встречается в Западной Сибири и Краснодарском крае. Резервуаром и источником вируса являются дикие и домашние птицы, главным образом водного и околоводного экологического комплекса, комары и клещи. Клещи играют особую роль в его сохранении в зимних условиях. Он циркулирует также среди домашних животных. Механизм передачи вируса трансмиссивный, переносчики — комары рода *Culex*, а также аргасовые и иксодовые клещи. Восприимчивость у людей высокая. Инкубационный период 2–8 дней. Заболевание сопровождается высокой лихорадкой в течение 3–12 дней, головными болями, болями в суставах, скарлатиноподобной сыпью и полиаденитом. В большинстве случаев заболевание протекает доброкачественно. Тяжелые случаи заболевания сопровождаются развитием менингита и энцефалита с парезами, параличами и летальным исходом. После перенесенного заболевания формируется напряженный иммунитет.

Лабораторная диагностика заключается в выделении вируса путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток, а

также обнаружения антител в парных сыворотках с помощью РН, РСК, РТГА, РИФ и ИФА.

Специфическое лечение и профилактика не разработаны.

17.1.6. Ортомиксовирусы (вирусы гриппа)

Таксономия. Ортомиксовирусы (семейство *Orthomyxoviridae*, от греч. *orthos* — прямой, правильный, *муха* — слизь) — РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Семейство включает в себя 5 родов: род *Thogotovirus* (передаваемые клещами арбовирусы), род *Isavirus* (вирус инфекционной анемии лосося) и три рода вирусов гриппа — *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* и *Influenzavirus C*.

Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы гриппа, среди которых наибольшим антигенным разнообразием и эпидемической опасностью обладают вирусы гриппа А.

Грипп (от старофранц. *Grippe* — схватывать, царапать) — острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Впервые симптомы болезни описали Гиппократ и Тит Ливий в 412 г. до н.э.

История выделения возбудителя. Вирус гриппа от человека был впервые выделен в 1933 г. английскими вирусологами У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лейдлоу путем заражения хорьков носоглоточными смывами больного гриппом. Позже этот вирус был отнесен к типу А. В России вирус гриппа типа А впервые выделили А.А. Смородинцев в 1936 г. в Ленинграде и Л.А. Зильбер в Москве. В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджил открыли вирус гриппа типа В. В 1947 г. Р. Тейлор выделил вирусы гриппа типа С.

Строение и репродукция вирусов. Вирион имеет сферическую форму, могут встречаться нитевидные формы значительной длины. Диаметр вирусной частицы 80–120 нм. Вирион представляет собой нуклеокапсид (имеющий спиральный тип симметрии), покрытый липопротеиновой оболочкой.

Нуклеокапсид вирусов гриппа содержит одонитевую сегментированную минус-нитевую РНК (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С — 7) в комплексе с белком нуклеопротеином (NP), причем каждый сегмент еще соединен с тремя белками полимеразного комплекса (PB1, PB2, PA). На основе каждого из сегментов создается комплементарная мРНК для синтеза вирусных белков.

Первый сегмент кодирует полимеразный белок PB1 и благодаря дополнительной рамке считывания белок PB1-F2, который имеет сродство к митохондриям и участвует в запуске апоптоза инфицированной клетки. Второй и третий сегменты кодируют белки PB2 и PA соответственно. Данные белки полимеразного комплекса необходимы для осуществления транскрипции и репликации вирусного генома. Четвертый сегмент вирусной РНК кодирует гемагглютинин, который синтезируется сначала в виде единой полипептидной цепи, а затем подвергается химическим модификациям, расщепляется на две субъединицы и в результате приобретает способность осуществлять слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. Пятый сегмент РНК вируса гриппа кодирует NP-белок, некоторые участки которого способны связываться с РНК. Шестой сегмент у вирусов гриппа А и В кодирует нейраминидазу (а у вирусов В еще и гликопротеин NB, участвующий в транспорте ионов). Седьмой сегмент у вируса гриппа А кодирует белки М1 и М2. Белок М1 образует внутренний слой оболочки вириона, а белок М2 своей центральной трансмембранной частью формирует канал для транспорта ионов внутрь вирусной частицы. Формирование таких каналов является необходимым условием для отделения нуклеокапсида от белка М1 при проникновении вирусного генома в клетку. У вирусов гриппа В и С седьмой сегмент кодирует белки BM2 и CM2 соответственно, а также белок М1. Белки BM2 и CM2 отличаются по своей структуре от белка М2 у вируса гриппа А. Восьмой сегмент кодирует белки NS1 и NS2 (или *NEP*), которые защищают вирусы от воздействия интерферона (NS1) и участвуют в транспорте синтезированных в ходе репродукции нуклеокапсидов из ядра клетки в цитоплазму (NS2). Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбинациям.

Нуклеокапсид у вирусов гриппа окружен слоем белков М1, которые составляют внутренний слой липопротеиновой оболочки. Липопротеиновая оболочка (суперкапсид) имеет клеточное происхождение. Суперкапсид включает в себя вирусные трансмембранные белки (такие, как М2, NB, BM2, CM2) и несет на своей поверхности шипики, образованные двумя сложными белками-гликопротеинами — гемагглютинином (HA) и нейраминидазой (NA). В каждом вирионе количество гемагглютинина во много раз больше, чем нейраминидазы. У вирусов типа С нейраминидазы нет. Шипики — это выросты длиной около 10 нм, шип гемагглю-

тини́на — тример, т.е. состоит из 3 молекул белка, соединенных вместе, шип нейраминидазы — тетрамер, т.е. состоит из 4 молекул белка. На поверхности обоих гликопротеинов есть специальные области для связывания с рецепторами на чувствительных клетках. Для вирусов гриппа специфическими рецепторами являются соединения, содержащие сиаловую кислоту. Так как на мембранах клеток состав сиалоолигосахаридов разный, существует видовая и тканевая специфичность клеточных рецепторов, кроме того, у молекул гемагглютинина разных вирусов может быть разное строение «рецепторного кармана», что ограничивает круг хозяев разных вариантов вирусов гриппа А.

Взаимодействие вирусов гриппа с клеткой начинается с того, что гемагглютинины связываются с рецепторами, а затем нейраминидаза отщепляет от них сиаловую кислоту и затем вирус проникает в клетку путем эндоцитоза. Далее происходят слияние оболочки вируса с мембраной эндосомы, частичная депротеинизация вируса и нуклеокапсид выходит в цитоплазму, а затем транспортируется в ядро клетки. В ядре клетки происходит транскрипция генов, в которой участвуют белки полимеразного комплекса. Синтез и процессинг клеточных мРНК представляют собой сложный процесс, в результате которого минус-нить каждого сегмента вирусной РНК трансформируется в комплементарные плюс-нити. мРНК транспортируются в цитоплазму, где и кодируют синтез соответствующего белка на рибосомах. При репликации генома вируса, которая идет в ядре клеток, транскрибируется вся нить сегмента РНК. Сначала образуется плюс-нить, затем на матрице образуется минус-нить РНК для дочерних вирусов. Сборка нуклеокапсида происходит в ядре, куда к этому времени транспортируются синтезированные капсидные белки (NP и белки полимеразного комплекса).

Гемагглютинин, нейраминидаза, а также М-белки в процессе репродукции вирусов встраиваются в мембрану клетки-хозяина, а так как формирование вирусных частиц идет на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены гемагглютинин и нейраминидаза, то, выходя из клетки путем почкования, вирусы покрываются оболочкой, уже содержащей НА-, NA- и М-белки. При выходе вирусов из клетки проявляется еще одна важная функция нейраминидазы — она препятствует агрегации новых вирионов. Кроме того, она снижает вязкость секретов, и вирусы легче проникают в нижние отделы респираторного тракта.

Антигенная структура. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние типоспецифические антигены представлены нуклеопротеином (NP-белком) и М-белками. Поверхностные антигены — это гемагглютинин и нейраминидаза. Антитела к поверхностным антигенам обладают защитным свойством при гриппе. Структура поверхностных антигенов вирусов гриппа А постоянно изменяется, причем изменения HA- и NA-белков происходят независимо друг от друга. В настоящее время известны более 15 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы, но от человека стабильно выделяются только H1, H2, H3 и N1, N2. Вирус гриппа В более стабилен, хотя все же имеет несколько разновидностей. Наиболее стабильной антигенной структурой обладает вирус гриппа С.

Изменчивость вирусов гриппа А, приводящая к образованию все новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами, которые получили названия «антигенный дрейф» и «антигенный шифт».

Антигенный дрейф — это незначительные изменения структуры гемагглютинина и/или нейраминидазы, которые происходят часто и обусловлены точечными мутациями в тех участках генома вируса, которые отвечают за синтез и структуру детерминант поверхностных антигенов. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые антигенные варианты, которые и обуславливают периодические эпидемии гриппа, потому что через несколько лет циркуляции любого штамма вируса гриппа среди людей структура его поверхностных протективных антигенов так изменяется, что выработанный ранее иммунитет только частично защищает от заболевания.

Антигенный шифт (shift — скачок) — это появление новой разновидности гемагглютинина и/или нейраминидазы, которое обусловлено пересортировкой (реассортацией) и полной заменой гена, кодирующего или гемагглютинин, или нейраминидазу определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, возникающих при заражении одной клетки двумя разными вирусами одного и того же рода (например, от человека и от животных). В результате полностью изменяется структура антигена и образуется гибридный вирус-реассортант. Если возникший в результате шифта новый штамм вируса гриппа адаптируется к существованию в организме человека, то он ста-

новится причиной пандемии, так как человеческая популяция не имеет к нему иммунитета.

Резистентность. В окружающей среде устойчивость вирусов средняя. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам (выше 60 °С), УФ-облучению, жирорастворителям, но могут некоторое время сохраняться при низких температурах — в течение недели не погибают при температуре около 4 °С. Вирусы чувствительны к табельным дезинфектантам.

Эпидемиология. Грипп — антропонозная инфекция. Основным механизмом передачи — аэрогенный, путь передачи воздушно-капельный (при кашле, чиханье и т.п.). Также возможна контактная передача (например, при прикосновении к слизистой оболочке носа пальцами, контаминированными вирусом).

Грипп — высококонтагиозное заболевание и часто протекает в виде эпидемий и даже пандемий, восприимчивость людей очень высокая. Чаще и тяжелее болеют дети, как не имеющие стойкого противогриппозного иммунитета. Но смертность выше среди взрослых, особенно из так называемой группы риска (пожилые люди, больные с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, лица с ослабленной резистентностью и т.д.). Вспышки инфекции легко возникают в замкнутых коллективах.

Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа А: они поражают и людей, и животных (в том числе птиц), вызывают эпидемии и даже пандемии с высокой смертностью. В XX веке наиболее известны три пандемии гриппа А: в 1918 г. — так называемая испанка, возбудителем был вирус гриппа А (H1N1), погибли более 20 млн человек; в 1957 г. — азиатский грипп, возбудителем стал вирус гриппа А (H2N2), болели 1,5–2 млрд человек; в 1968 г. — гонконгский грипп, пандемическим штаммом стал вирус гриппа А (H3N2), болели около 1 млрд человек. Вирусы гриппа В обычно поражают людей и редко животных, способны вызывать лишь эпидемии, но никогда не вызывали пандемии. Эпидемии гриппа В происходят раз в 3–5 лет. Вирусы гриппа С встречаются редко и обычно вызывают только спорадические заболевания, чаще у детей.

В последние годы в эпидемическом процессе одновременно участвуют вирусы гриппа А (H3N2 и H1N1), а также вирус гриппа типа В. Поэтому именно такие разновидности вирусов включены в состав современных вакцин для профилактики гриппа.

Однако, несмотря на создание профилактических средств, грипп относят к числу неуправляемых инфекций, поэтому так важна созданная ВОЗ программа глобального эпидемиологического надзора за гриппом, в которой участвует и Россия.

Патогенез. Обычно входные ворота инфекции — это верхние дыхательные пути, но вирус может проникнуть сразу в альвеолы, что вызывает развитие пневмонии. Первичная репродукция вирусов происходит в клетках эпителия респираторного тракта. Инфицированные клетки начинают вырабатывать интерферон, оказывающий неспецифическое противовирусное действие. Развиваются воспаление, отек, набухание базальной мембраны, происходит десквамация клеток поверхностного эпителия. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус гриппа А проникает в кровоток и вызывает виремию. Всасывание продуктов распада клеток также оказывает токсическое и сенсибилизирующее действие на организм. Вирус активирует систему протеолиза и вызывает повреждение эндотелия капилляров. Это повышает проницаемость сосудов и серозных оболочек, что вызывает геморрагии и нарушение гемодинамики с расстройствами микроциркуляции. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, что располагает к развитию вторичной бактериальной инфекции.

Клиническая картина. Инкубационный период 1–2 дня. Клинические проявления в течение 3–7 дней, реконвалесценция — 7–10 дней. При гриппе А начало болезни острое, у больного обычно наблюдается интоксикация (высокая лихорадка с ознобом, суставные и мышечные боли, сильная головная боль). Вирус гриппа А нейротропен, поэтому возможно развитие нейротоксикоза, в результате чего может наступить смерть (чаще у детей). Развивается катар верхних дыхательных путей (саднящий сухой кашель, боли за грудиной, нарушение фонации, ринит и ринорея). Характерен геморрагический синдром — кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы, повышенная кровоточивость. Опасное осложнение — геморрагическая пневмония и отек легких. Редко и чаще у детей бывает абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). Осложнения при гриппе проявляются в виде бактериальной суперинфекции. Грипп А также может осложняться нарушениями функций нервной, сердечно-сосудистой систем, печени, почек и др. Грипп В обычно протекает легче, чем грипп А, и может сопровождаться такими симптомами,

как конъюнктивит, глазная боль или фотофобия. Кроме того, вирус гриппа В не обладает нейротропностью. Заболевание, вызванное вирусами гриппа С, чаще протекает легко.

Иммунитет. Во время заболевания в противовирусном ответе участвуют факторы неспецифической защиты организма, α -интерферон, специфические IgA в секретах респираторного тракта, которые обеспечивают местный иммунитет. Протективные вируснейтрализующие специфические сывороточные антитела появляются на 7–8-й день болезни и достигают максимального уровня через 2–3 нед. В ходе реконвалесценции важна роль клеточного иммунитета (NK-клетки и специфические цитотоксические Т-лимфоциты). Постинфекционный иммунитет достаточно длителен и прочен, но высокоспецифичен.

Микробиологическая диагностика. Если целью диагностики является обнаружение возбудителя или его генома, то материалом для исследования служит носоглоточное отделяемое, мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Возможно постмортальное исследование аутопсийного материала (кусочки пораженной легочной ткани, соскобы со слизистой оболочки бронхов и трахеи). При отборе материала важно получить пораженные вирусом клетки, так как именно в них происходит репликация вирусов, а также правильно организовать транспортировку в лабораторию для сохранения жизнеспособности инфицированных вирусом клеток. Если цель диагностики заключается в поиске вирусспецифических антител, то материалом для исследования являются парные сыворотки больного.

Экспресс-диагностика. Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале с помощью РИФ (прямой и непрямой варианты) и ИФА. Можно обнаружить в носовых смывах вирусную РНК с помощью ПЦР.

Вирусологический метод. Вирусы гриппа можно выделять в курином эмбрионе, культуре клеток (например, в культуре клеток почек обезьян, почек собак-MDCK и т.п.), а также в организме лабораторных животных. Индикацию вирусов проводят в зависимости от лабораторной модели (по гибели, клиническим и патоморфологическим изменениям, цитопатическому действию, образованию бляшек, цветовой пробе, РГА и гемадсорбции). Идентифицируют вирусы по антигенной структуре. Применяют РСК, РТГА, ИФА, реакцию биологической нейтрализации вирусов и др.

Серологический метод. Диагноз подтверждают при четырехкратном увеличении титра антител в парных сыворотках от больного, полученных с интервалом 10–14 дней. Применяют РТГА, РСК, ИФА, РБН вирусов. Метод часто используют для ретроспективной диагностики.

Лечение. В большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптоматического/патогенетического лечения (применяют жаропонижающие, сосудосуживающие, антигистаминные препараты, витамины, детоксикацию, иммуномодуляторы, ангиопротекторы, ингибиторы протеолиза и т.д.). Противовирусным действием обладает α -интерферон, препараты которого применяют интраназально. Можно использовать препараты — индукторы эндогенного интерферона. Для этиотропного лечения в первые 48 ч применяют различные противовирусные химиотерапевтические препараты: ремантадин (препятствует репродукции только вирусов гриппа А, блокируя ионные каналы белка М2), арбидол — препарат, который действует на вирусы гриппа А и В, ингибиторы нейраминидазы, например озельтамивир, который связывается со стабильными (консервативными) участками нейраминидазы, одинаковыми у всех типов вирусов гриппа. При тяжелых формах гриппа, которые чаще развиваются у пациентов группы риска, можно применять также противогриппозный донорский иммуноглобулин и нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Если присоединяется бактериальная инфекция, назначают антибиотики.

Профилактика. Для неспецифической профилактики гриппа проводят противоэпидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенно и контактно (изоляция больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение марлевых повязок, тщательное мытье рук и т.п.). Большое значение имеет повышение общей сопротивляемости организма. Для экстренной химиофилактики во время эпидемии гриппа можно применять ингибиторы нейраминидазы, а также арбидол и ремантадин. Для неспецифической противовирусной профилактики используют интраназально препараты α -интерферона и оксолина.

Специфическая плановая профилактика состоит в применении вакцин. Вакцинацию проводят не менее чем за месяц до начала эпидемического сезона (сентябрь–октябрь), чтобы успел сформи-

роваться активный иммунитет. Вакцинирование рекомендовано прежде всего детям, лицам из группы высокого риска, персоналу лечебных учреждений и т.п. Разработано несколько разновидностей вакцин для профилактики гриппа А и В, приготовленных на основе штаммов, прогностически актуальных в данный эпидемический сезон. Вакцинные штаммы обновляются раз в 2–3 года. Для поддержания напряженного иммунитета требуется ежегодная ревакцинация, однако следует помнить, что имеются противопоказания. В настоящее время в России для профилактики гриппа разрешены к применению живые аллантаоисные вакцины (интраназальная и подкожная), инактивированные цельновирионные вакцины (интраназальная и парентеральная подкожная), химические (в том числе полимерсубъединичная) и сплит-вакцины. Живые вакцины создают наиболее полноценный, в том числе местный, иммунитет. Однако они и инактивированные цельновирионные или убитые вакцины могут вызывать аллергию у лиц с повышенной чувствительностью к куриному белку. Сплит-вакцины, т.е. так называемые расщепленные, содержат полный набор вирусных антигенов, но из них удалены липиды внешней оболочки, чтобы уменьшить пирогенный эффект. Субвирионные или химические вакцины содержат только протективные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу.

17.1.7. Парамиксовирусы (семейство *Paramyxoviridae*)

Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae* от лат. *para* — около, *myxa* — слизь) — семейство оболочечных РНК-содержащих вирусов. Включает два подсемейства: *Paramyxovirinae*, которое содержит 5 родов — *Morbillivirus*, *Respirovirus*, *Rubulavirus*, *Avulavirus* и *Henipavirus*, подсемейство *Pneumovirinae*, которое содержит 2 рода — *Pneumovirus*, *Metapneumovirus*. В семейство входят респираторно-синцитиальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа, метапневмовирус человека и др. (табл. 17.1). Парамиксовирусы передаются респираторным механизмом. В последние годы открыты новые представители семейства. Недавно открытый (в 2001 г.) метапневмовирус человека — один из ведущих причин развития инфекций дыхательных путей детей первого года жизни. По свойствам он близок к респираторно-синцитиальному вирусу. В 1998 г. были идентифицированы два зоонозных парамиксовируса — ви-

рус Нипах и вирус Хендра, вызвавшие эпидемические вспышки тяжелых энцефалитов у людей в странах Юго-Восточной Азии и Австралии.

Таблица 17.1. Классификация парамиксовирусов человека

Подсемейство	Род	Представители
<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Avulavirus</i>	Вирус болезни Ньюкасла птиц
	<i>Henipavirus</i>	Вирусы Хендра, Нипах
	<i>Morbillivirus</i>	Вирус кори (<i>measles virus</i>)
	<i>Respirovirus</i>	Вирусы Сендай, парагриппа человека типа 1, 3
	<i>Rubulavirus</i>	Вирус эпидемического паротита, парагриппа человека типа 2, 4a и 4b
<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) человека
	<i>Metapneumovirus</i>	Метапневмовирус

Структура. Вирион парамиксовирусов имеет сферическую, реже полиморфную или нитевидную форму (диаметр 150–300 нм), окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной линейной однонитевой минус-РНК, связанной с белками: нуклеопротеином (NP, или N), стабилизирующим геном; полимеразой-фосфопротеином (P) и большим L-белком-полимеразой. Под оболочкой вириона находится матриксный (M) белок. Оболочка вириона содержит шипы — два гликопротеина: белок слияния (F — от англ. *fusion*), который вызывает слияние мембран вируса и клетки; прикрепительный белок, обозначаемый по-разному для представителей семейства (гемагглютинин-нейраминидаза — HN, гемагглютинин — H или гликопротеин — G-белок). F-белок активируется расщеплением клеточной протеазой на 2 субъединицы (F1 и F2). Вирусы рода *Rubulavirus*, кроме белков F и HN, содержат трансмембранный белок SH.

Репродукция парамиксовирусов инициируется связыванием HN-, H- или G-белков оболочки вириона с сиаловой кислотой поверхности клетки. Клеточным рецептором для вируса кори является кофактор комплемента CD46. За счет F-белка (а у некоторых представителей и белка HN) происходит слияние оболочки вируса с плазмолеммой клетки. В клетку проникает нуклеокапсид

без образования эндосом. Парамиксовирусы индуцируют слияние клеток, образуя поликарионы — синцитий. Вирус Сендай мышей (с расщепленным F-белком) часто используют для слияния клеток при получении клеточных гибридов. Репликация генома сходна с репликацией минус-РНК-геномных вирусов (например, вируса бешенства): РНК-полимеразный комплекс вируса вносится в клетку с его нуклеокапсидом. Репродукция вируса происходит в цитоплазме. Геном транскрибируется в отдельные иРНК и полноценную плюсоматрицу для геномной РНК. Нуклеокапсиды, сформированные из новых геномов и белков капсида (L-, N- и NP), связываются с М-белком и окружаются оболочкой из модифицированной плазмолеммы клетки. Вирионы выходят из клетки почкованием.

Резистентность. Парамиксовирусы чувствительны к высокой температуре (50 °С), детергентам, дезинфицирующим веществам и другим факторам. Большая устойчивость отмечается к низким температурам.

17.1.7.1. Вирусы парагриппа

Парагрипп — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся катаральными проявлениями верхних дыхательных путей; развиваются ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония.

Вирусы парагриппа (ВПГЧ) человека были открыты в 1956 г. Р. Ченоком. Они относятся к семейству *Paramyxoviridae*, причем вирусы серотипов 1 и 3 относятся к роду *Respirovirus*, а серотипов 2 и 4 а, b — к роду *Rubulavirus*.

Структура и антигенные свойства. ВПГЧ сходны с другими представителями семейства. Однонитевая, нефрагментированная минус-РНК вируса кодирует 7 белков. Нуклеокапсид является внутренним антигеном. Оболочка вируса содержит гликопротеиновые шипы (HN и F). По антигенным свойствам HN-, NP- и F-белков различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа (ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3, ВПГЧ-4). У ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3 имеются общие антигены с вирусом эпидемического паротита. Гемагглютинин вирусов отличается по спектру действия: ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 склеивают разные эритроциты (человека, кур, морской свинки и др.), ВПГЧ-3 не агглютинирует эритроциты кур, ВПГЧ-4 склеивает только эритроциты морской свинки.

Культивирование вирусов осуществляется на первичных культурах клеток.

Резистентность ВПГЧ не отличается по резистентности от других представителей семейства.

Эпидемиология. Источник парагриппа — больной человек, особенно на 2–3-и сутки болезни. Заражение происходит аэрогенно. Основной путь передачи вируса воздушно-капельный. Возможен также контактно-бытовой путь. Заболевание отличается широким распространением и контагиозностью. Чаще от больных выделяют ВПГЧ-1, ВПГЧ-2 и ВПГЧ-3.

Патогенез и клиническая картина. Входные ворота инфекции — верхние дыхательные пути. Вирусы адсорбируются на клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, внедряются в них и размножаются, разрушая клетки. Развивается отек слизистой оболочки гортани. Патологический процесс быстро спускается в нижние отделы респираторного тракта. Вирусемия кратковременна. Вирусы вызывают вторичный иммунодефицит, способствующий развитию бактериальных осложнений.

После инкубационного периода (3–6 дней) повышается температура, появляются слабость, насморк, боль в горле, охриплость и сухой грубый кашель. Лихорадка длится от 1 до 14 сут. ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 являются частой причиной крупы (острого ларинготрахеобронхита у детей). ВПГЧ-3 вызывает очаговую пневмонию. Менее агрессивен ВПГЧ-4. У взрослых заболевание обычно протекает, как ларингит.

Иммунитет после перенесенного заболевания обусловлен присутствием сывороточных IgG и секреторных IgA, однако он непрочный и непродолжительный. Возможны реинфекции, вызванные теми же типами вируса.

Микробиологическая диагностика. От больного берут слизь или смыв из дыхательных путей и мокроту. С помощью РИФ в эпителиальных клетках носоглотки выявляют антигены вируса. Вирус выделяют на культуре клеток *Herp-2*. Индикацию проводят по цитопатическому действию вирусов, РГА и по реакции гемадсорбции, наиболее выраженной у ВПГЧ-1,2,3 (их раньше называли гемадсорбирующими). Идентификацию осуществляют с помощью РТГА, РСК, РН. С помощью серологического метода, применяя РТГА, РСК или РН, можно выявлять как антигены вируса, так и антитела в парных сыворотках больного.

Лечение. Проводят симптоматическую терапию. Возможно использование арбидола, интерферона, других иммуномодуляторов.

17.1.7.2. Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит (свинка) — острая детская высококонтагиозная антропонозная инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже других органов. Возбудитель — вирус паротита из семейства *Paramyxoviridae*. Вирусная природа болезни установлена в 1934 г. К. Джонсоном и Э. Гудпасчером.

Структура и антигенные свойства. Строение вируса паротита сходно с другими парамиксовирусами: он полиморфный, но чаще имеет сферическую форму, диаметр 150–200 нм. Вирион содержит NP-белок, соединенный с геномом — одонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК. Снаружи вирион покрыт оболочкой с гликопротеиновыми шипами (HN- и F-белки). Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и других животных. Проявляет нейраминидазную и симпластообразующую активность.

Культивирование вирусов производят на культуре клеток и курином эмбрионе. Экспериментальная инфекция возможна при инфицировании обезьян вирусосодержащим материалом.

Резистентность. Возбудитель паротита чувствителен к факторам окружающей среды. Он инактивируется при нагревании и действии УФ-облучения.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной человек, выделяющий вирус за 2 дня до начала болезни и в течение 9 дней болезни. Возбудитель передается воздушно-капельным путем или через загрязненные слюной предметы. Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет, но могут болеть и взрослые.

Патогенез и клиническая картина. Входные ворота инфекции — верхние дыхательные пути. Инкубационный период составляет 14–21 день. Вирусы размножаются в эпителии слизистых оболочек верхних дыхательных путей и, возможно, в околоушных железах. Затем они поступают в кровь и разносятся по организму, попадая в яички, поджелудочную и щитовидную железы, мозговые оболочки и другие органы, вызывая их воспаление. Болезнь продолжается около недели. Она начинается с повышения температуры, головной боли, недомогания. Воспаляются одна или обе околоушные железы; могут вовлекаться в патологический процесс другие слюнные железы. Развиваются осложнения — орхит (что приводит к бесплодию), менингит, менингоэнцефалит, панкреатит. Нередко наблюдается бессимптомное течение.

Иммунитет после перенесенной болезни вырабатывается пожизненный.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат слюна, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови. Вирусы культивируют на культуре клеток куриных фибробластов или куриного эмбриона и идентифицируют с помощью РТГА, РИФ, РН, РСК. При серологическом методе в парных сыворотках больного с помощью реакций иммунитета (ИФА, РСК, РТГА) определяют IgM- и IgG-антитела.

Лечение и профилактика. Для лечения и поздней профилактики можно использовать специфический иммуноглобулин. Активный иммунитет у детей старше 1 года создают введением живой вакцины (против кори, паротита и краснухи).

17.1.7.3. Вирус кори и подострого склерозирующего панэнцефалита

Корь — острая антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также пятнисто-папулезной сыпью на коже. Вирус кори относится к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Morbillivirus* (лат. название болезни *morbilli*). Выделен в 1954 г. Дж. Эндерсом и Т. Пиблсом.

Структура и антигенные свойства. Морфология вируса кори типична для парамиксовирусов. Диаметр вириона 150–250 нм. Геном вируса — однонитевая, нефрагментированная минус-РНК. Кроме нуклеокапсидного белка, имеются матриксный (М) и поверхностные гликозилированные белки липопротеиновой оболочки — гемагглютинин (Н) и белок слияния (F), гемолизин. Вирус обладает гемагглютинирующей и гемолитической активностью; нейраминидазы нет. Он имеет общие антигены с вирусом чумы собак и крупного рогатого скота.

Культивирование. Корь воспроизводится только на обезьянах с развитием у них клинических проявлений. Вирус кори культивируют на первично-трипсинизированных культурах клеток почек обезьян и человека, перевиваемых культурах клеток *HeLa*, *Vero*. При его репродукции образуются гигантские многоядерные клетки — симпласты; появляются цитоплазматические и внутриядерные включения. Белок F вызывает слияние клеток.

Резистентность. Вирус кори нестойк в окружающей среде, чувствителен к детергентам и дезинфектантам. При комнатной темпе-

ратуре он инактивируется через 3–4 ч и быстро гибнет от солнечного света, УФ-лучей.

Эпидемиология. Корь распространена повсеместно. Восприимчивость человека к вирусу кори чрезвычайно высока. Болеют в основном дети в возрасте 4–5 лет и значительно реже взрослые, не переболевшие корью в детском возрасте. Источник инфекции — больной человек, выделяющий вирус в последние 2 дня инкубационного периода и далее до первых 4 дней после появления сыпи. Основной путь инфицирования воздушно-капельный, реже контактный.

Патогенез. Входные ворота для возбудителя — слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз. После репродукции в эпителиальных клетках и региональных лимфатических узлах он поступает в кровь (вирусемия) и поражает эндотелий кровеносных капилляров, что сопровождается появлением сыпи. Развиваются отек и некротические изменения тканей.

Клиника. Инкубационный период составляет 8–17 сут. Вначале (катаральный период) отмечаются интоксикация, ринит, фарингит, конъюнктивит, фотофобия и повышение температуры тела (38–39 °С). За сутки до появления сыпи на слизистой оболочке щек появляются мелкие пятна Бельского–Филатова–Коплика (диаметр 1 мм), окруженные красной каймой. Через 4–5 сут болезни на слизистых оболочках и коже появляется пятнисто-папулезная ярко-розовая сыпь (период высыпаний), распространяющаяся сверху вниз: сначала на лицо, шею, за ушами, а на следующий день на туловище и затем на конечностях. Сыпь исчезает постепенно, приобретает коричневый оттенок, буреет (период пигментации) и шелушится. Возбудитель подавляет иммунитет, в частности активность Т-лимфоцитов, что способствует появлению осложнений в виде пневмоний, воспаления среднего уха и др.

Редко развиваются энцефалит и подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) — медленная вирусная инфекция с летальным исходом в результате поражения ЦНС, гибели нейронов. Развиваются двигательные и психические расстройства. Заболевание развивается в возрасте 2–30 лет. Оно связано с персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется F-белок и отсутствует M-белок. В крови и цереброспинальной жидкости больных обнаруживаются противокоревые антитела

в высоких титрах (до 1:16 000), а в клетках мозга — вирусные нуклеокапсиды. Вместе с тем показано, что возбудитель ПСПЭ по своим свойствам ближе к вирусу чумы собак.

Иммунитет. У больных через 1–2 дня появляются антивирусные антитела IgM, а в дальнейшем — IgG. После перенесенной кори развивается стойкий пожизненный иммунитет. Повторные заболевания редки. IgG-антитела, передаваемые плоду через плаценту, защищают новорожденного в течение 6 мес после рождения (пассивный иммунитет).

Лабораторная диагностика. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале (смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, моча) и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА, РН и ОТ-ПЦР. Характерно наличие многоядерных клеток и антигенов вируса в них. Для серологической диагностики применяют РСК, РТГА и РН.

Лечение. Применяют иммуномодуляторы и рибавирин.

Специфическая профилактика. Детям первого года жизни подкожно вводят живую вакцину из аттенуированных штаммов вируса (Л-16) или ассоциированную вакцину (против кори, паротита, краснухи). В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин человека, который эффективен при введении не позднее 7-го дня инкубационного периода.

17.1.7.4. Респираторно-синцитиальный вирус человека

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) вызывает заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. РСВ относится к семейству *Paramyxoviridae*. Он был выделен от больных детей Р. Ченоком в 1956 г.

Структура и антигенные свойства. Вирионы РСВ полиморфны: кроме обычной сферической формы, встречаются и нитевидные формы. РСВ, как все парамиксовирусы, имеет однонитевую спиральную минус-РНК. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы, отвечающие за связь с рецепторами клетки (гликопротеин G) и слияние с мембранами клетки (гликопротеин F). В результате вызванного вирусом слияния клеток образуется синцитий. Поэтому из-за формирования характерного цитопатического действия в виде симпластов — синцития РСВ и получил свое название. Гемагглютинин отсутствует. По поверхностному антигену можно различить три серотипа РСВ.

Культивирование. РСВ культивируют на перевиваемых культурах клеток и первичных культурах почек обезьян. В качестве модели можно использовать обезьян.

Резистентность. РСВ, как и многие парамиксовирусы, очень чувствителен к факторам окружающей среды, где они погибают через 6 ч.

Эпидемиология. Источником заражения является больной или вирусоноситель. Механизм инфицирования респираторный. Пути передачи воздушно-капельный (при кашле, чиханье) и контактно-бытовой (через руки, белье, игрушки и другие предметы). Заболевание широко распространено (особенно среди детей) и высококонтагиозно. Наиболее опасен РСВ для детей первых 6 мес жизни — у них развиваются тяжелые бронхолиты и пневмония. Старшие дети и взрослые болеют нетяжело.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период составляет 4–5 сут. Вирусы, проникнув в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, вызывают их гибель. Развивается отек, утолщается стенка бронха, закупоривается просвет бронхов слизью и клетками слущенного эпителия. Образуются иммунные комплексы, обуславливающие иммунопатологические реакции. Патологический процесс быстро распространяется на нижние дыхательные пути. Развиваются вторичные бактериальные инфекции с признаками трахеобронхита и пневмонии. Наиболее тяжело заболевание протекает при преобладании Th2-иммунного ответа с высоким уровнем в крови IgA и IgE.

Иммунитет. У переболевших развивается непродолжительный иммунитет. Возможны рецидивы, но с более легким течением. Защитное значение имеют IgA слизистых оболочек, сывороточные антитела и Т-лимфоциты.

Микробиологическая диагностика. Исследуют отделяемое носоглотки, ткань легких (исследуемый материал нельзя замораживать). Вирусы выделяют из культуры клеток (образуется синцитий). Идентификация вирусов проводится с помощью РН, РСК, ОТ-ПЦР и др. Возможно применение серологического метода, направленного на обнаружение специфического антигена с помощью РИФ, ИФА (экспресс-диагностика); реже, используя РСК, РН, выявляют антитела в сыворотке крови больного. Антитела матери, присутствующие у грудного ребенка, могут затруднять выявление у него нарастания титра антител.

Лечение. При РСВ-инфекции применяют иммуномодуляторы и рибавирин. Для пассивной иммунизации возможно применение анти-РСВ-иммуноглобулина.

17.1.8. Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*)

Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, включающее около 180 вирусов животных и растений; род *Lyssavirus* содержит вирус бешенства, род *Vesiculovirus* — вирус везикулярного стоматита, а род *Ephemerovirus* — вирус эфемерной лихорадки крупного рогатого скота и др.

Структура. Размер вирионов 120–350×60–80 нм. Они имеют пуле- или конусообразную форму (рис. 17.2). Для вирусов, поражающих позвоночных, характерна пулевидная форма, а для вируса везикулярного стоматита — бацилярная с закругленными с обеих сторон концами. Отсюда и название *Rhabdoviridae* (от греч. *rhabdos* — прут, палка).

Рабдовирусы имеют двуслойную липопротеиновую оболочку и рибонуклеопротеин (нуклеокапсид) спиральной симметрии. Изнутри оболочка выстлана М-белком (от англ. *matrix*), а снаружи от нее отходят шипы гликопротеина G (длина 5–10 нм, диаметр 3 нм).

Репродукция. Рабдовирусы связываются гликопротеинами оболочки с рецепторами клетки и проникают в нее путем клатрин-опосредованного эндоцитоза. Затем формируются ранняя и поздняя эндосомы. Из последней рибонуклеопротеин попадает в цитоплазму клетки, где с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы синтезируются неполные плюс-нити РНК (5 индивидуальных иРНК для синтеза вирусных белков) и полные плюс-нити РНК, являю-

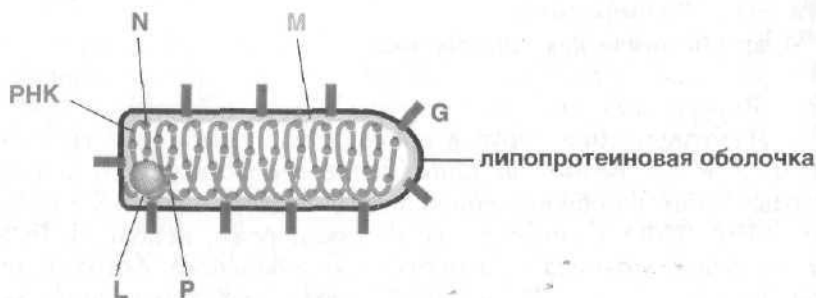


Рис. 17.2. Строение вируса бешенства (обозначения в тексте)

ищиеся матрицей для синтеза геномной РНК. Преобразованные в аппарате Гольджи вирусные белки включаются в плазмолемму клетки. Рибонуклеопротеин образуется путем взаимодействия геномной (минус-нити) РНК с белками N, P и L. Вирусы выходят из клетки почкованием (рис. 17.3).

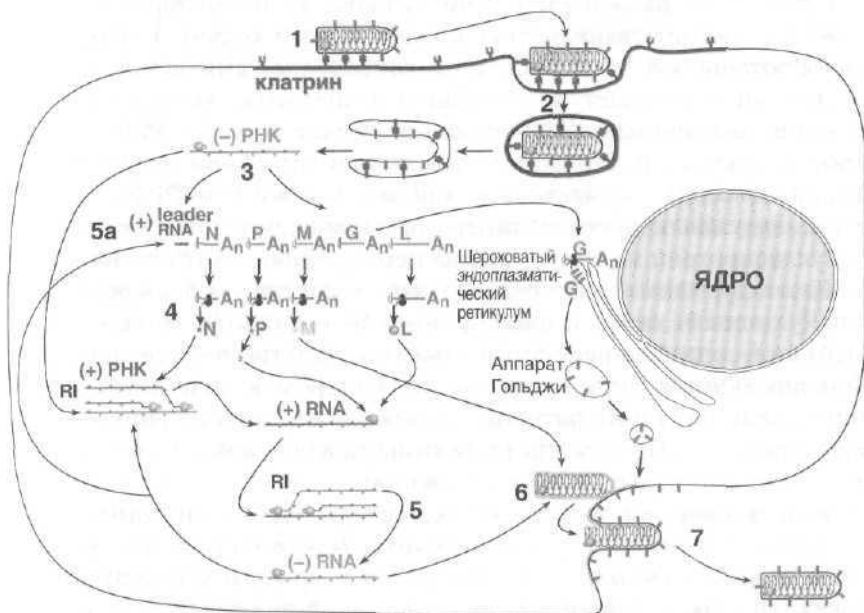


Рис. 17.3. Репродукция вируса бешенства: 1 — прикрепление; 2 — проникновение в клетку; 3 — транскрипция; 4 — трансляция; 5 — репликация генома; 5а — вторичная транскрипция; 6 — сборка; 7 — выход вируса из клетки; RI — промежуточная репликация

17.1.8.1. Вирус бешенства

Вирус бешенства вызывает бешенство (*Rabies*, синонимы: водобоязнь, гидрофобия) — зоонозную инфекцию, развивающуюся после укуса или ослюнения раны животным, инфицированным возбудителем. В результате поражаются нейроны ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры. Болезнь заканчивается летально. Вирусная этиология бешенства доказана П. Ремленже в 1903 г. Возбудитель — РНК-содержащий вирус семейства *Rhabdoviridae* рода *Lyssavirus*, ко-

торый включает также другие вирусы, сходные с вирусом бешенства (лиссавирус австралийских летучих мышей, лиссавирусы европейских летучих мышей типа 1 и 2, Дувенхаге, Лагос-бат, Моккола и др.), выделенные от различных животных, насекомых в Африке.

Морфология и антигенные свойства. Вирион имеет форму пули (см. рис. 17.2), размер 75–180 нм. Он состоит из сердцевины (спирального рибонуклеопротеина и матриксного белка), окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенными и иммуногенными свойствами. Рибонуклеопротеин состоит из геномной однонитевой линейной минус-РНК и белков: N-белка, укрывающего, как чехол, геномную РНК, L-белка и Р-белка, являющиеся полимеразой (транскриптазой) вируса. Рибонуклеопротеин является группоспецифическим антигеном.

Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства: дикий (уличный) вирус и фиксированный (*virus fixe*). Дикий (уличный) вирус циркулирует среди животных и патогенен для человека. Фиксированный вирус получен Л. Пастером в виде антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов. Он утратил патогенность для человека, не образует включений и не выделяется со слюной.

Культивирование вируса осуществляют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, морских свинок, хомячков, овец и др.) и в культуре клеток почек хомячка, нейробластомы мыши, фибробластов человека, куриного эмбриона и др. В нейронах головного мозга зараженных животных образуются цитоплазматические включения вируса овальной формы, впервые описанные В. Бабешем (1892) и А. Негри (1903). Они получили название телец Бабеша–Негри (эозинофильные включения размером 1–15 мкм, состоящие из вирусного рибонуклеопротеина).

Резистентность. Вирус бешенства быстро погибает под действием солнечных и УФ-лучей, а также при нагревании до 60 °С. Он чувствителен к жирорастворителям, дезинфицирующим веществам, пропиолактону, щелочам и протеолитическим ферментам; сохраняется при низких температурах (от –20 до –70 °С).

Эпидемиология. Бешенство широко распространено, кроме островных государств, осуществляющих карантинные и профилактические мероприятия. Резервуар и источник инфекции в

природных очагах — лисы, волки, еотовидные собаки, песцы, еноты, шакалы, ежи, грызуны, насекомоядные, летучие мыши, а в антропоургических очагах — обычно собаки и кошки. У собаки после инкубационного периода (14–16 дней) появляются возбуждение, обильное слюнотечение, рвота, водобоязнь. Она грызет место укуса, посторонние предметы, бросается на людей, животных. Возбудитель накапливается в слюнных железах больного животного и выделяется со слюной. Через 1–3 дня наступают паралич и смерть.

Механизм передачи возбудителя контактный при укусах, реже при обильном ослюнении поврежденных наружных покровов. Возможен аэрогенный механизм передачи вируса, например в пещерах, населенных летучими мышами, которые многомесячно могут выделять вирус бешенства со слюной.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период у человека при бешенстве от 10 дней до 3 мес, иногда до года и более, что зависит от характера и локализации повреждения. Короткий инкубационный период отмечается при множественных укусах в голову, более продолжительный — при укусах в конечности. Инкубационный период при передаче вируса летучими мышами более короткий (не более 3–4 нед). После попадания вируса в поврежденные наружные покровы он реплицируется, персистируя в месте внедрения. Затем возбудитель распространяется по аксонам периферических нервов и достигает клеток головного и спинного мозга, где размножается. В цитоплазме нейронов мозга, чаще в гиппокампе, обнаруживаются тельца Бабеша–Негри. Размножившийся вирус попадает из мозга по центробежным нейронам в различные ткани, в том числе в слюнные железы. Выделяется вирус со слюной за 8 сут до начала и в течение всей болезни.

Заболевание начинается с недомогания, беспокойства, бессонницы. Затем развиваются рефлекторная возбудимость, спазматические сокращения мышц глотки и гортани; дыхание шумное, судорожное. Судороги усиливаются при попытке пить, при виде льющейся воды (гидрофобия), от дуновения (аэрофобия), яркого света (фотофобия), шума (акустофобия) и при других воздействиях. Развиваются галлюцинации, а в конце болезни (на 3–7-й день) — параличи мышц конечностей и дыхания. Реже болезнь протекает без возбуждения и водобоязни; развиваются паралич и слюнотечение (тихое бешенство). Летальность около 95%.

Иммунитет. Чувствительность человека к бешенству варьирует: при укусах бешеным волком заболевают около 50% непривитых людей, а бешеной собакой — около 30%. Постинфекционный иммунитет не изучен, так как больной обычно погибает. Иммунизация инактивированной антирабической вакциной вызывает активацию клеточного иммунитета, выработку антител и интерферонов.

Лабораторная диагностика. При постмортальной диагностике обнаруживают цитоплазматические включения (тельца Бабеша—Негри) в мазках-отпечатках или срезах из ткани гиппокампа, пирамидальных клеток коры большого мозга и клеток Пуркиньи мозжечка. Включения выявляют методами окраски по Романовскому—Гимзе, Манну, Туревичу, Муромцеву и др. Вирусные антигены в клетках обнаруживают с помощью РИФ. Кроме этого выделяют вирус из мозга и подчелюстных слюнных желез: мышей-сосунков заражают интрацеребрально. Срок наблюдения до 28 дней. Обычно зараженные животные погибают через неделю. Вирусы идентифицируют с помощью ИФА, а также в РН на мышцах.

Для прижизненной диагностики исследуют отпечатки роговицы, биоптаты кожи с помощью РИФ; выделяют вирус из слюны, цереброспинальной и слезной жидкости путем интрацеребрального инфицирования мышей-сосунков. Возможно определение антител у больных с помощью ИФА, непрямой РИФ, РСК, РН, РНГА.

Профилактика. Выявляют, изолируют или уничтожают возможные источники инфекции: бродячих собак, кошек и других животных. Важно соблюдение правил содержания домашних животных. Проводятся карантинные мероприятия при импорте животных. Иммунизируют антирабической вакциной служебных и домашних собак. Пострадавшему промывают рану водой с мылом, обрабатывают спиртом или препаратами йода. Края раны иссекают и в первые 3 дня не зашивают. Специфическую профилактику проводят антирабической вакциной и антирабической сывороткой или иммуноглобулином.

Первую вакцину против бешенства получил Л. Пастер путем пассирования возбудителя бешенства через мозг кролика. К 133-му пассажу уличного вируса бешенства, т.е. заражения от кролика к кролику, первоначальный инкубационный период снизился с 15–20 до 7 дней. В последующем инкубационный период не из-

менялся. Полученный вирус с постоянным инкубационным периодом Л. Пастер назвал фиксированным, в отличие от уличного. Фиксированный вирус утратил вирулентность для других видов животных. Кроме этого Л. Пастер высушивал инфицированный мозг над едким калием. Первая вакцинация была проведена им в 1885 г. мальчику, укушенному бешеной собакой.

Проводят активно-пассивную иммунизацию. При пассивной иммунизации вводят антирабический иммуноглобулин или антирабическую сыворотку. При активной иммунизации вводят концентрированную культуральную антирабическую вакцину, инактивированную УФ- или γ -лучами: условный курс прививок 2–4 инъекции вакцины (с 10-дневным наблюдением за укусившим животным); безусловный курс согласно инструкции. Разрабатывается генно-инженерная вакцина, содержащая гликопротеин G вируса.

17.1.9. Филовирусы (семейство *Filoviridae*)

Название семейства происходит от лат. *filum* — нить и отражает морфологию вирионов. В состав семейства входят два рода: *Marburgvirus* и *Ebolavirus*. Вирусы этого семейства вызывают тяжелые геморрагические лихорадки, часто со смертельным исходом.

Морфология и антигенные свойства. Вирион филовирусов имеет липидную оболочку и форму закрученных нитей длиной 600–800 нм и толщиной 50 нм. Нуклеокапсид представляет собой комплекс вирусной РНК и 4 структурных белков: NP (нуклеопротеид), VP30 (кофактор вирусной полимеразы), VP35 (фосфопротеин) и L (вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза). С мембраной вируса ассоциированы 3 структурных белка. Два из них — VP24 и VP40 — расположены с внутренней стороны мембраны и играют роль матриксных белков, а поверхностный GP-комплекс, состоящий из двух субъединиц (GP1 и GP2), формирует внешние шипы вириона.

Геном филовирусов — одноцепочечная РНК отрицательной полярности размером около 19 000 пар оснований, фланкированная консервативными некодирующими участками. Геном содержит 7 открытых рамок считывания — по одной на каждый ген.

Культивирование. Филовирусы культивируют на культурах клеток *Vero*, MA104 и SW13. Для изучения репликации филовирусов также с успехом использовали человеческие микроваскулярные

эндотелиальные клетки и периферические клетки крови (моноциты и макрофаги).

Резистентность. Филовирусы сохраняют инфекционность при комнатной температуре, но разрушаются при 60 °С в течение 30 мин. Теряют свою инфекционность при обработке УФ-, γ -излучением, детергентами.

Репродукция. Клетками-мишенями филовирусов являются клетки миелоидного ряда (моноциты/макрофаги, гепатоциты, дендритные клетки) и клетки эндотелия, содержащие на своей поверхности специфические лектины, с которыми связывается субъединица GP1. Вирион проникает в клетку в эндосомах. После слияния мембран вириона и эндосома в цитоплазму клетки высвобождается нуклеокапсид. Репликация вирусного генома происходит в цитоплазме. Белки GP и NP синтезируются на рибосомах шероховатого ретикулума, остальные вирусные белки — на свободных рибосомах. Сборка вирионов происходит на цитоплазматической мембране.

Эпидемиология. Природный резервуар филовирусов не установлен. Распространение вирусов происходит воздушно-капельным и контактным путем, особенно при контактах с кровью и выделениями больного. В лабораторных условиях основным источником заражения служат медицинские колюще-режущие инструменты. Первые случаи заболеваний, вызываемые вирусом Марбург, были зарегистрированы в Югославии и Германии в связи с завозом инфицированных зеленых мартышек из Уганды в 1967 г. Небольшие эпидемические вспышки возникали в ЮАР и Зимбабве (1975). Самая крупная вспышка (более 100 случаев) была зарегистрирована в Конго (1988). Первые случаи заболевания вирусом Эбола были зарегистрированы в Заире (1976) и Судане. Самая крупная вспышка (245 умерших из 346 заболевших) была описана в Конго (1994). Зарегистрированы случаи заболевания в Габоне, Заире и Кот-д'Ивуар.

Клиническая картина. Основные симптомы заболевания: лихорадка, озноб, головная боль, миалгия, анорексия. Основные проявления геморрагической лихорадки наступают на 5–7-й день заболевания. В это время развиваются симптомы геморрагического поражения тех или иных систем организма. Прогноз зависит от типа вируса и скорости манифестации геморрагических проявлений. Смертность составляет 22–88%.

Иммунитет. Механизмы выздоровления и формирования иммунного ответа изучены плохо. Показано, что одним из основных факторов в патогенезе этой вирусной инфекции является иммуносупрессия, механизм возникновения которой неизвестен. Показано, что нейтрализующие антитела к белку GP в экспериментах на животных обладают защитным свойством.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит кровь. Основным методом лабораторной диагностики является ИФА для определения отдельных антигенов вируса и антител к ним. Вирусные антигены определяются начиная с 3-го дня после начала заболевания до 7–16-го дня после исчезновения симптомов болезни. IgM-антитела к вирусным белкам появляются в крови между 2–12-м днем, а IgG-антитела — между 6–18-м днем после появления симптомов болезни. Для выявления генома вирусов используют метод ОТ-ПЦР со специфическими праймерами.

Лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика. Разработана убитая вакцина против болезни Марбург и Эбола. Однако, поскольку ее безопасность до конца не изучена, она применяется только для вакцинации медицинского персонала в очагах заболевания и сотрудников научных лабораторий, работающих с филовирусами.

17.1.10. Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*)

Семейство *Coronaviridae* включает род *Coronavirus* и род *Torovirus* и содержит 24 вируса, вызывающих широко распространенные заболевания у человека и животных. На поверхности вирусной частицы расположено кольцо из специфических выступов, придающее вирусу характерный вид (от лат. *corona* — венец). Вирус впервые был выделен в 1965 г. *D. Tyrrell* от больного острым ринитом. Коронавирусы вызывают поражения органов дыхания (в том числе SARS-синдром), желудочно-кишечного тракта, нервной системы. Четыре из пяти известных в настоящее время штаммов — 229E, NL63, OC43, NKU1 — вызывают заболевания у человека.

Морфология и антигенные свойства. Вирионы крупного размера — частицы диаметром 60–130 нм, сферической формы. Нуклеокапсид спиральной симметрии, содержит однонитевую РНК-плюс, покрыт липидной оболочкой — суперкапсидом. На суперкапсиде наблюдаются характерные булавовидные выступы в виде солнечной короны — пепломеры, на которых располагаются антигенные

детерминанты. В месте прикрепления к вирусной оболочке пепломеры образуют узкий перешеек.

С геномом вируса связан основной фосфопротеин N, формирующий нуклеокапсидную структуру. В мембране обнаруживаются мультимембранный протеин M и гликопротеин S, в оболочке — протеин E. У некоторых коронавирусов отмечается наличие гемагглютининовых эстераз. Гликопротеин S — сигнальный протективный антиген при SARS, является индуктором вируснейтрализующих антител. При попадании коронавирусов в организм вырабатываются агглютинирующие, преципитирующие антитела.

Культивирование. Коронавирусы репродуцируются в цитоплазме клеток человека и животных — их естественных хозяев. Возможно использование культур клеток эмбриона человека и первичных эпителиальных клеток. Оптимальная температура культивирования 33–35 °С. Внутриклеточные включения не образуются.

Резистентность. Вирусы относительно устойчивы, во внешней среде сохраняются до 3 ч, в моче и фекалиях — до 2 сут, чувствительны к нагреванию, действию жирорастворителей, детергентов, формальдегида, окислителей.

Репродукция. Коронавирусы проникают в клетку путем эндоцитоза и репродуцируются в цитоплазме. В инфицированных клетках вирусы находятся в вакуолях вблизи мембран эндоплазматической цепи, где осуществляется сборка вириона. Выход вируса из инфицированных клеток происходит путем экзоцитоза.

Эпидемиология. Коронавирусы вызывают у человека заболевания дыхательных путей, в том числе бронхолит и пневмонию, а также диарейный синдром и, возможно, поражения нервной системы. Источником инфекции является больной человек, основной путь передачи аэрогенный. Заболевания чаще наблюдаются в зимне-весенний период.

Клиническая картина. Инкубационный период 3–4 дня. Первичная репродукция вируса происходит в клетках слизистой оболочки носоглотки, при этом отмечаются насморк и чиханье, как правило, без повышения температуры. Могут наблюдаться симптомы гастроэнтерита. В случае развития SARS повышается температура, появляются признаки поражения нижних дыхательных путей.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется гуморальный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит смыв из носоглотки. В качестве экспресс-диагностики

для обнаружения антигена в клетках слизистой оболочки используют РИФ. Выделение вируса затруднено, поэтому основным методом диагностики является серологический (ретроспективный). С помощью непрямого РИФ — с 10-го дня от начала заболевания можно определить нарастание титра IgG в парных сыворотках. В ИФА начиная с 3-й нед определяют IgM и IgG.

Лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика не разработана.

17.1.11. Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает ВИЧ-инфекцию, заканчивающуюся синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). СПИД характеризуется тяжелым поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфностью клинических симптомов, абсолютной летальностью, быстрым эпидемическим распространением. Типичный антропоноз. ВИЧ — лимфотропный вирус, относится к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*. Выделяют два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по структурным и антигенным характеристикам. ВИЧ-1 был открыт в 1983 г. одновременно французским ученым Л. Монтанье и американским ученым Р. Галло. ВИЧ-2 был обнаружен в 1985 г. в Западной Африке.

Происхождение и эпидемиология. Вопрос о происхождении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 был и остается предметом многочисленных дискуссий. В настоящее время считается, что в человеческую популяцию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 проникли от обезьян — шимпанзе и дымчатых мангобеев соответственно. Вирусы имеют принципиально общую структуру вирионов и геномов, но значительно (25%) различаются последовательностями РНК и белков. Вопрос о том, каким образом и когда произошло проникновение вируса в человеческую популяцию, остается открытым. Предполагают, что это было связано не с мутационными изменениями вирусного генома, а с передачей отдельно взятой популяции вируса в отдельную группу людей в результате изменения их сексуального поведения, миграции и т.д. В настоящее время эпидемия ВИЧ-инфекции в той или иной степени охватила все континенты. Эпицентром эпидемии ВИЧ-1 является Восточная Африка, а ВИЧ-2 преимущественно распространен в Западной Африке. По данным ВОЗ, на конец 2007 г. в мире проживало более 40 млн человек, зараженных ВИЧ, а более 3 млн

умерли от этой инфекции. Эпидемия ВИЧ в РФ продолжает развиваться. К концу 2007 г. число зараженных превысило 400 тыс. человек. Продолжает расти число ВИЧ-инфицированных и в развитых странах (США, Западной Европе, Канаде, Австралии). Отчасти это связано с широким применением антиретровирусной терапии, которая продлевает жизнь ВИЧ-инфицированных, отчасти с появлением новых случаев инфекции, прежде всего за счет небезопасного секса между мужчинами (44%), незащищенных гетеросексуальных отношений (34%) и внутривенного применения наркотиков (17%).

Основные способы передачи ВИЧ-инфекции характерны для всех парентеральных инфекций и включают гетеро- и гомосексуальные контакты, переливание крови и кровепродуктов, внутривенное употребление наркотиков, пересадка органов и тканей, вертикальная передача (от матери к ребенку во время беременности, родов, кормления грудью), профессиональные заражения (укол или порез инфицированными медицинскими инструментами). Основными причинами быстрого распространения ВИЧ-инфекции являются многообразие естественных путей передачи, высокая общая восприимчивость людей к этой инфекции, высокая инфекционность вируса, длительный период заразности инфицированных, отсутствие надежных методов лечения и специфической профилактики.

Морфология и антигенная структура. Вирусная частица имеет сферическую форму, диаметр около 100 нм. Вирус имеет липидную оболочку, состоящую из двойного слоя липидов, пронизанную гликопротеиновыми шипами. Липидная оболочка происходит из плазматической мембраны клетки, в которой реплицируется вирус, а гликопротеиновые шипы представлены вирусными белками gp120 и gp41, которые имеют общий предшественник gp160. При этом гликопротеин gp120 располагается на поверхности оболочки вируса, гликопротеин gp41 — внутри ее. Сердцевина вируса состоит из капсидных белков p24, матриксных белков p6 и p7 и протеазы. Геном ВИЧ представлен двумя нитями РНК (7900–9800 п.н.) и состоит из 3 основных структурных генов (*gag*, *pol*, *env*) и 7 регуляторных и функциональных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx*). Для процесса репродукции вирус имеет обратную транскриптазу (ревертазу). Ген *gag* (от англ. *group antigen* — групповой антиген) кодирует матриксные, капсидные, нуклеокапсидные белки и белки

протеазы. Ген *pol* кодирует ревертазу, интегразу и РНКазу. Ген *env* кодирует поверхностный гликопротеин gp120 и трансмембранный gp41. Функциональные гены выполняют регуляторные функции и обеспечивают процесс репродукции и участие вируса в инфекционном процессе.

Жизненный цикл ВИЧ включает 4 стадии:

- адсорбция и проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза;
- высвобождение вирусной РНК, синтез ДНК провируса и интеграция его в геном клетки-хозяина;
- синтез РНК вируса, трансляция и формирование вирусных белков;
- сборка, созревание и высвобождение из клетки путем почкования вновь сформированных вирионов.

Полный жизненный цикл вируса реализуется за 1–2 сут, причем за это время формируется более 1 млрд вирусных частиц.

ВИЧ инфицирует клетки, несущие на своей поверхности CD4-рецептор и хемокиновые рецепторы *CCR5 CXCR4*: Th (*helper*)-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки, клетки островков Лангерганса, клетки микроглии мозга.

Вирус также инфицирует широкий спектр CD4-негативных клеток, обладающих хемокиновыми рецепторами: астроциты мозга, эпителий шейки матки, почечный эпителий, эпителий кишечника, эндотелиальные клетки капилляров мозга и шейки матки, клетки роговицы глаза.

Вначале вирус связывается с CD4-рецептором. Взаимодействие с корецепторами *CCR5 CXCR4* необходимо для слияния вириона с клеточной мембраной, обеспечивающего проникновение ВИЧ в клетку.

Взаимодействие с CD4 и корецепторами приводит к конформационным изменениям в оболочке вируса, активируя gp41 (фактора слияния), запуская слияние мембран (рис. 17.4).

В результате взаимодействия с ВИЧ гибнут: Th-лимфоциты, клетки нейроглии мозга (астроциты).

V-лимфоциты подвержены неспецифической поликлональной активации.

Моноциты, макрофаги, клетки островков Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки в результате взаимодействия с ВИЧ не деградируют, действуя потенциально как резервуар инфекции

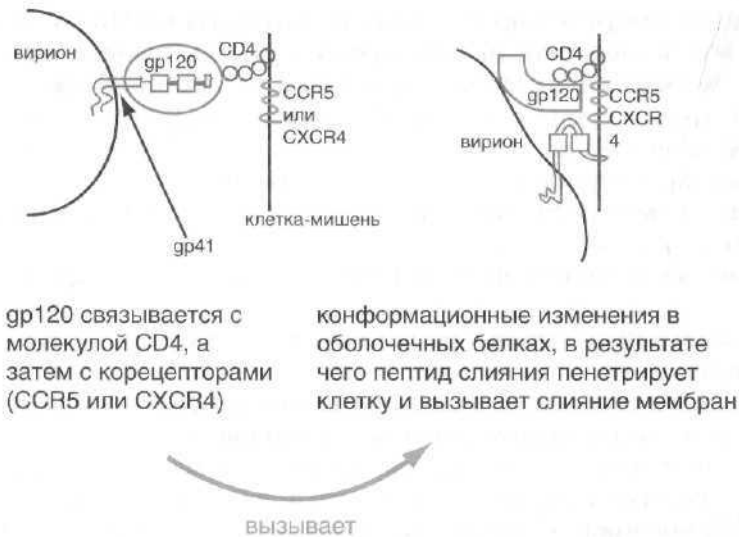


Рис. 17.4. Взаимодействие ВИЧ-1 с CD4 и корецепторами

для заражения других клеток. Дендритные клетки являются первыми клетками, с которыми ВИЧ взаимодействует при сексуальной передаче, поэтому они играют важную роль в передаче вируса Т-хелперам при сексуальных контактах.

Изменчивость ВИЧ. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относятся к ретровирусам С-типа. Репликация этих вирусов подвержена ошибкам на стадии обратной транскрипции и характеризуется высокой частотой спонтанных мутаций. Из-за высокой скорости репликации вируса возникает большое количество мутаций, что приводит к тому, что у одного больного накапливается множество близких вариантов вируса, называемых квазивидами. Изменчивость ВИЧ в сотни и тысячи раз превосходит изменчивость вируса гриппа. Это сильно затрудняет диагностику ВИЧ-инфекции и создание вакцины против ВИЧ. Выделяют два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые различаются по структурным и антигенным характеристикам. В частности, геном ВИЧ-2 отличается от генома ВИЧ-1 структурой гена *env* и заменой гена *uri* геном *vrx*. Так, ВИЧ-2 вместо белков gp120, gp41, gp160, p24 у ВИЧ-1 содержит белки gp140, gp105, gp36, p26.

ВИЧ-1 наиболее распространен в мире и в силу своей изменчивости имеет не менее 10 генотипов (субтипов): А, В, С, D, Е

и т.д., отличающихся по аминокислотному составу друг от друга на 25–30%. Внутри субтипа вариабельность составляет 5–20%.

В настоящее время ВИЧ-1 делят на три группы: М, N и O. Большинство изолятов относится к группе М, в которой выделяют 10 подтипов: А, В, С, D, F-1, F-2, G, H, I, K. В России в настоящее время наиболее распространен подтип А. Встречаются также подтип В и рекомбинантный подтип АВ.

Патогенез. При ВИЧ-инфекции снижаются количество Т4-лимфоцитов, а также соотношение Т4/Т8, нарушается функция В-лимфоцитов, подавляются функция естественных киллеров и ответ на антигены и митогены, снижается и нарушается продукция комплемента, лимфокинов и других факторов, регулирующих иммунные функции, в результате происходят дисфункция иммунной системы и расстройство всей ее деятельности. Поражение иммунных и других клеток приводит к развитию иммунодефицитов и проявлению вторичных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также злокачественных опухолей.

Клиническая картина. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции (по В.И. Покровскому) включает следующие стадии:

- инкубационный период — от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений острой инфекции и/или выработки антител; продолжительность от 3 нед до 3 мес;
- стадия первичных проявлений продолжительностью около года с момента появления симптомов острой инфекции или сероконверсии;
- субклиническая, характеризующаяся медленным развитием иммунодефицита, длительностью 6–7 лет;
- стадия вторичных заболеваний, связанная со значительным иммунодефицитом и заканчивающаяся через 10–12 лет после начала заболевания;
- терминальная, проявляющаяся необратимым течением вторичных заболеваний (СПИД).

Основные проявления ВИЧ-инфекции и СПИДа связаны с развитием оппортунистических заболеваний, к которым относятся инфекции (пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптоспоририоз, кандидоз, гистоплазмоз, герпесвирусная инфекция, гепатиты В и С), опухоли (саркома Капоши, злокачественная лимфома), неврологические нарушения.

Микробиологическая диагностика. Основанием для диагноза ВИЧ-инфекции служит обнаружение ВИЧ-специфических антител в сыворотке крови, которые имеются у всех ВИЧ-инфицированных. Для этого используют метод ИФА. В случае положительного результата используют повторный ИФА-тест и подтверждающий тест с применением иммуноблоттинга. В ранние сроки заболевания в сыворотке крови методом ИФА можно определить вирусный белок р24. Разработан метод ПЦР для определения вирусного генома.

Лечение. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используют 4 группы антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы и ингибиторы слияния вирусной и клеточной мембран. Проходят испытания ингибиторы интегразы, блокаторы корцепторов и ингибиторы прикрепления (рис. 17.5). Полного излечения все эти препараты не дают, но часто позволяют продлить жизнь больных ВИЧ-инфекцией. При лечении необходимо использовать не один препарат, а комбинацию препаратов. К сожалению, при лечении противовирусными препаратами часто возникают устойчивые варианты вируса, что делает лечение малоэффективным.



Рис. 17.5. Мишени для действия антиретровирусных препаратов: ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИИ — ингибиторы интегразы; ИП — ингибиторы протеазы

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Все попытки создать эффективную вакцину пока потерпели неудачу. Однако и в России, и за рубежом проводятся интенсивные исследования по созданию таких препаратов.

Профилактика ВИЧ-инфекции сводится к социальным и противоэпидемическим мероприятиям: пропаганде безопасного секса с использованием презервативов, использованию одноразовых шприцев и других медицинских инструментов, контролю крови и кровепродуктов, созданию банков крови и др. Важное значение имеют своевременное выявление ВИЧ-инфицированных, борьба с проституцией, наркоманией, гомосексуализмом, распущенностью, половое воспитание, просветительская работа среди населения. В России действует закон, предусматривающий уголовную ответственность за заведомую постановку другого лица в опасность заражения ВИЧ или умышленное заражение ВИЧ.

17.1.12. Аренавирусы (семейство *Arenaviridae*)

Ареновирусы — РНК-содержащие оболочечные вирусы семейства *Arenaviridae* (от греч. *arenosa* — песчаный, поскольку вирусы включают клеточные рибосомы, похожие на песчинки при электронной микроскопии). Семейство представлено родом *Arenavirus*, который включает вирус лимфоцитарного хориоменингита, а также вирусы, вызывающие тяжелые геморрагические лихорадки: вирусы Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сабиа.

Структура и репродукция. Вирион сферической или овальной формы (диаметром около 120 нм) имеет оболочку с булавовидными гликопротеиновыми шипами GP1 и GP2. Под оболочкой расположены 12–15 клеточных рибосом, похожих на песчинки, что отражено в названии семейства. Капсид спиральный. Геном представлен двумя сегментами (L, S) однонитевой амбиполярной РНК, которая кодирует 5 белков, в частности L-, Z-, N-, G-белки. Вирион содержит транскриптазу (LP-белок, РНК-полимераза). Вирус репродуцируется в цитоплазме и выходит из клетки почкованием через ее плазматическую мембрану.

Резистентность. Ареновирусы чувствительны к действию детергентов, УФ-, γ -излучению и нагреванию. Устойчивы к замораживанию и лиофилизации.

Культивирование. Ареновирусы культивируются при заражении куриного эмбриона, грызунов и культур клеток (например, *Vero*-культуры клеток почек зеленых марышек).

Эпидемиология, патогенез и клиническая картина. Аренавирусы распространяются с выделениями грызунов (моча, кал, слюна), загрязняющих продукты питания, воду и воздух. Люди заражаются алиментарным путем или аэрогенным механизмом, реже контактным путем. Инкубационный период составляет 1–2 нед. Возможна передача вируса через плаценту. Вирусы, попав в кишечный или респираторный тракт, размножаются в регионарных лимфатических узлах. Они распространяются в ретикулоэндотелиальной системе и циркулируют в крови. Вирусинфицированные клетки и ткань разрушаются цитотоксическими Т-лимфоцитами. При геморрагических лихорадках образуются иммунные комплексы антиген–антитело, откладывающиеся на базальных мембранах клеток. Развиваются некротические изменения печени и селезенки, гломерулонефрит, миокардит и сосудистые изменения. Заболевания протекают в виде гриппоподобных проявлений или более тяжело с развитием лихорадки, сыпи, отеков, острого асептического менингита, геморрагических изменений, пневмонии, почечной недостаточности. После перенесенного заболевания формируется длительный иммунитет.

17.1.12.1. Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Сабиа

Вирус лимфоцитарного хориоменингита вызывает заболевание в виде гриппоподобного синдрома или тяжелых форм с развитием серозного менингита или менингоэнцефалита с лейко- и тромбоцитопенией. Вирусы распространяются с выделениями домашних мышей или от содержащихся в неволе сирийских хомяков, загрязняющих продукты питания, воду и воздух. Лимфоцитарный хориоменингит отмечается в Европе и Америке, чаще возникая в зимне-весенний период.

Вирус Ласса вызывает геморрагическую лихорадку Ласса, сопровождающуюся интоксикацией, лихорадкой, поражением ЦНС и геморрагическими высыпаниями. У больных появляются рвота, диарея, боли в животе и груди, кашель, макулопапулезная и петехиальная сыпь на коже лица, туловища, конечностей; отмечаются кровохарканье и кишечные кровотечения. Первая вспышка была выявлена в 1969 г. в г. Ласса (Нигерия), в связи с чем болезнь и получила свое название. Лихорадка Ласса — зооноз, имеет природно-очаговый характер. Вирус передается от домашних многососковых крыс (*Mastomys natalensis*) или от человека к человеку. Заболевание

отмечается в странах Западной и Центральной Африки (в Верхней Вольте, Нигерии, Сенегале, Гвинее, Заире и др.). Заражение человека в природных очагах происходит респираторным механизмом, алиментарным, контактно-бытовым путями и парентерально. Инкубационный период в среднем 7–10 дней. Болезнь характеризуется высокой летальностью (20–47% у нелеченых больных).

Вирусы Хунин и Мачупо вызывают американские геморрагические лихорадки. Резервуаром этих вирусов являются грызуны. Вирус Хунин — возбудитель аргентинской геморрагической лихорадки, а вирус Мачупо — возбудитель боливийской геморрагической лихорадки.

Вирус Гуанарито вызывает венесуэльскую геморрагическую лихорадку, сопровождающуюся токсикозом, гриппоподобными явлениями, диареей. Резервуар вируса — хлопковые крысы и другие дикие грызуны.

Вирус Сабиа выделен в 1993 г. в Бразилии. Вызывает бразильскую геморрагическую лихорадку. Возможно, резервуаром инфекции являются грызуны.

Микробиологическая диагностика. Вирусы выделяют из крови, отделяемого глотки, плевральной, цереброспинальной жидкости, мочи: заражают культуры клеток или мышей-сосунков, хомячков. Идентификация вирусов проводится с помощью РСК, РН, РИФ, ИФА и ПЦР. Антитела в сыворотке крови выявляют в РСК, ИФА, непрямой РИФ.

Лечение и профилактика. В начале болезни возможно применение лечебных специфических иммунных сывороток или плазмы крови реконвалесцентов. Для специфической профилактики разрабатываются живые вакцины. Неспецифическая профилактика предусматривает борьбу с грызунами, проведение карантинных мероприятий.

17.1.13. Вирус гепатита E

Вирус гепатита E (*HEV*) вызывает гепатит E — инфекцию с фекально-оральным механизмом передачи. Вирус был открыт в 1983 г. советским ученым акад. М.С. Балаяном в опытах самозаражения экстрактами фекалий 9 больных гепатитом ни А, ни В. Вирус принадлежит к отдельному роду *Hepivirus*. Заболевание особенно распространено в странах Средней Азии.

Структура. Вирус не имеет липидной оболочки. Нуклеокапсид сферической формы размером 27–34 нм. Геном вируса представлен однонитевой плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, папаиноподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий проникновение вируса в клетку.

Эпидемиология и клиническая картина. Источник инфекции — больные люди. Главный путь передачи инфекции водный. Инкубационный период от 2 до 6 нед. Заболевание сопровождается умеренным поражением печени, интоксикацией и желтухой. Прогноз, как правило, благоприятный, за исключением беременных, у которых смертность от гепатита Е составляет 16–20%. В последнее время вирус гепатита Е был выделен у некоторых животных (свиней, оленей, крупного рогатого скота, птиц и др.), что предполагает возможность передачи вируса от животных человеку.

Иммунитет. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Применяют серологический метод. В сыворотке и плазме крови определяют IgG- и IgM-антитела к вирусу. Кроме того, методом ПЦР определяют вирусную РНК в сыворотке крови во время острой фазы инфекции.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое. Беременным вводят специфический иммуноглобулин. Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Создана неживая цельновирсионная вакцина. Испытываются живая и генно-инженерная вакцины.

17.2. ДНК-содержащие вирусы

17.2.1. Аденовирусы (семейство *Adenoviridae*)

Семейство *Adenoviridae* включает в себя 4 рода: *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих), *Aviadenovirus* (вирусы птиц), *Atadenovirus* (геном представителей этого рода обогащен А-Т-парами) и *Siadenovirus* (содержит ген сиалидазы). Медицинское значение имеет только род *Mastadenovirus*. Впервые аденовирусы выделил в 1953 г. У. Роу и соавт. из тканей миндалин и аденоидов детей. В настоящее время известно более 100 серотипов аденовирусов млекопитающих, 49 из которых патогенны для человека. Аденовирусы вызывают около 8% всех клинически выраженных вирусных

инфекций человека. Наиболее типично субклиническое и инapparантное течение аденовирусной инфекции, связанное с поражением респираторной, гастроинтестинальной и зрительной систем. Некоторые типы аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли грызунов).

Структура и репродукция. Вирион аденовирусов массой 150–180 МДа не имеет липидной оболочки. Капсид состоит из 252 капсомеров и построен по икосаэдрическому типу симметрии. Геном состоит из линейной двунитевой ДНК (26–45 т.п.н.), которая, связываясь с белками, образует плотную сердцевину вируса и кодирует структурные и неструктурные вирусные белки. Репродуктивный цикл аденовирусов приводит либо к лизису пораженных клеток либо к латентной инфекции (в лимфоидных клетках).

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные люди с острой или латентной формой заболевания. Механизмы распространения респираторный и контактный. Кишечные аденовирусы имеют фекально-оральный механизм передачи. Заболеваемость имеет осенне-зимнюю сезонность. Отмечаются вспышки и спорадические случаи инфекции.

Во внешней среде аденовирусы более устойчивы, чем большинство других вирусов человека. Они выдерживают прогревание до 50 °С, 2 мес сохраняют активность при 4 °С, сохраняются при замораживании и лиофилизации. Устойчивы при рН 5,0–9,0.

Патогенез. Инкубационный период 4–5 дней. Первичная репродукция аденовирусов происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника, конъюнктиве глаза, лимфоидной ткани. После появления первых симптомов заболевания отмечается короткая вирусемия. По типу поражений чувствительных клеток различают три типа инфекционного процесса.

- Продуктивная инфекция — сопровождается гибелью клетки после выхода из нее следующей популяции вирионов (до 1 млн вирионов). Однако инфекционностью обладает только 1–5% вирионов общей популяции. У некоторых хозяев выход вирионов низкий (низкопродуктивная инфекция). При заражении малочувствительных клеток выход вирионов может отсутствовать (абортивная инфекция).
- Персистирующая инфекция — бывает при замедленной репродукции вируса, что позволяет клеткам исправлять повреждения, нанесенные вирусом, а тканям — восполнить потерю

погибших клеток. Такая форма инфекции протекает хронически и бессимптомно.

- Трансформирующая инфекция — описана при заражении новорожденных грызунов аденовирусами человека. При этом у них возникают различные опухоли. По способности вызывать опухоли аденовирусы человека можно разделить на 6 групп (А–G).

Клиническая картина аденовирусных инфекций очень разнообразна. Чаще всего регистрируются ОРВИ, протекающие как гриппоподобные заболевания с осенне-зимней сезонностью. У детей раннего возраста наблюдают кератоконъюнктивиты. Возможны тяжелые воспаления роговицы с потерей зрения. Наиболее тяжелые поражения вызывают аденовирусы серотипов 1, 2, 5. Возможны эпидемические вспышки в закрытых организованных коллективах (школьники, военные) с тяжелыми осложнениями (пневмония, энцефалиты). У детей младшего возраста могут возникать гастроэнтериты с последующей инвагинацией и непроходимостью кишечника. К редким проявлениям аденовирусной инфекции относятся менингоэнцефалиты и геморрагические циститы.

Иммунитет. Перенесенное заболевание оставляет непродолжительный типоспецифический иммунитет, который носит клеточно-гуморальный характер.

Микробиологическая диагностика. Возможно выделение аденовирусов из культуры эпителиальных клеток человека. Исследуют отделяемое носоглотки, зева, конъюнктивы, фекалии в зависимости от клинической формы заболевания. Для идентификации вируса используют ИФА, РИА, РТГА. Разработан метод ПЦР для идентификации и типирования вирусной ДНК.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое. Применяются препараты интерферона и его индукторов. Разрабатывались вакцины для специфической профилактики, однако практического применения они не получили из-за онкогенных свойств и других возможных осложнений.

17.2.2. Герпесвирусы (семейство *Herpesviridae*)

Герпесвирусы (от греч. *herpes* — ползучий) поражают ЦНС, кожу, слизистые оболочки и внутренние органы (табл. 17.2). Они относятся к семейству *Herpesviridae*, которое представлено крупными оболочечными ДНК-содержащими вирусами и включает

8 вирусов герпеса, патогенных для человека. Семейство состоит из 3 подсемейств, отличающихся по структуре генома, тканевому тропизму, цитопатологии и локализации латентной инфекции.

Таблица 17.2. ГВЧ и заболевания, вызываемые ими

Подсемейство	Название вируса		Локализация резервуаров в организме	Клинические проявления
	общепринятое название	ГВЧ		
<i>Alphaherpesvirinae</i>	Вирус простого герпеса типа 1	ГВЧ-1	Ганглии тройничного нерва	Оральный герпес, офтальмогерпес, энцефалит
	Вирус простого герпеса типа 2	ГВЧ-2	Ганглии крестцово-подвздошного сочленения	Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса	ГВЧ-3	Спинно-мозговые корешки	Ветряная оспа, опоясывающий герпес (лишай)
<i>Betaherpesvirinae</i>	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Лейкоциты, эпителий, слюнные железы, почечные каналцы	Цитомегалия, поражения ЦНС, ретиниты, пневмонии, гепатиты, генерализованная форма
	Герпесвирус человека типа 6	ГВЧ-6	В-лимфоциты	Внезапная экзантема младенцев (до 2 лет), синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека типа 7	ГВЧ-7	Неизвестна	Внезапная экзантема
<i>Gammaherpesvirinae</i>	Вирус Эпштейна-Барр	ГВЧ-4	В-лимфоциты, эпителий носоглотки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома
	Герпесвирус человека типа 8	ГВЧ-8	Неизвестна	Саркома Капоши

- Подсемейство *Alphaherpesvirinae* включает вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2 (*Herpes simplex virus-1, 2* — *HSV-1, 2*), вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus* — *VZV*) а также церкопитековый (обезьяний) вирус герпеса типа В Старого Света, вызывающий у человека летальное неврологическое поражение. Для этих вирусов характерен быстрый рост. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках, оказывая цитолитическое действие. В нейронах вызывают латентную персистирующую инфекцию.
- Подсемейство *Betaherpesvirinae* включает цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирус человека типов 6 и 7. Для этих вирусов характерен медленный рост (латентная инфекция) в клетках эпителия слюнных желез, в glandах, почках, лимфоцитах. Вирусы оказывают цитомегалическое и лимфопролиферативное действие.
- Подсемейство *Gammaherpesvirinae* включает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) (*Epstein–Barr virus* — *EBV*) и герпесвирус человека типа 8 (ГВЧ-8). Они вызывают латентную инфекцию в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. Вирусы растут в лимфобластоидных клетках, оказывают лимфопролиферативное действие. ВЭБ вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них.

Морфология. Вирус (рис. 17.6) имеет овальную форму, диаметр 150–200 нм. Он покрыт оболочкой с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клет-



Рис. 17.6. Строение герпесвируса

ки. Вирус содержит ДНК, окруженную икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Между капсидом и оболочкой находится тегумент, содержащий вирусные белки для инициации репликации. Двунитевая линейная ДНК вириона состоит у ВПГ и ЦМВ из двух фрагментов (короткого S и длинного L). У ВПГ каждый фрагмент заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющих геному рекомбинировать с образованием 4 изомеров; у VZV ДНК также состоит из двух фрагментов (короткого S и длинного L), но содержит один набор инвертированных повторов, поэтому формируется две изомерные формы.

Репродукция. Оболочка вириона, прикрепившись к рецепторам клетки, сливается с клеточной мембраной. Освободившийся нуклеокапсид доставляет в ядро клетки ДНК вируса. Далее происходит транскрипция части вирусного генома (с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы); образовавшиеся иРНК проникают в цитоплазму, где транслируются самые ранние α -белки, регулирующие собственный синтез. Затем синтезируются ранние β -белки — ферменты, включая ДНК-зависимую ДНК-полимеразу и тимидинкиназу, участвующие в репликации геномной ДНК вируса. Поздние γ -белки являются структурными белками, включая капсид и гликопротеины (А, В, С, D, Е, F, G, Х) вируса. Гликопротеины диффузно прилегают к ядерной оболочке. Формирующийся капсид заполняется вирусной ДНК и почкуется через модифицированные мембраны ядерной оболочки. Перемещаясь через цитоплазму, вирионы выходят из клетки путем экзоцитоза или лизиса клетки.

17.2.2.1. Вирус простого герпеса

ВПГ вызывает простой герпес (*Herpes simplex*), характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением глаз, ЦНС и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.

Различают два типа вируса — ВПГ-1 и ВПГ-2, которые повсеместно распространены и поражают большую часть населения земли. ВПГ-1 чаще поражает слизистые оболочки ротовой полости и глотки, глаза, вызывает энцефалиты, а ВПГ-2 — половые органы, за что и получил название генитального штамма. ВПГ относится к роду *Simplexvirus*, семейству *Herpesviridae*. Открыт У. Грютером в 1912 г.

Структура ВПГ сходна с другими герпесвирусами. На поверхности вириона расположены гликопротеины gA, gB, gC, gD, gH, gF.

Различают структурные белки, белки слияния (gB), иммунные белки уклонения (gC, gE, gI) и др. Например, С3-компонент комплекса связывается с gC, а Fc-фрагмент IgG — с gE/gI-комплексом, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки. Некоторые гликопротеины имеют общие антигенные детерминанты (gB и gD) для HSV-1 и HSV-2 и типоспецифические — gC.

Репродукция и культивирование. ВПГ может инфицировать большинство типов клеток человека, вызывая литические инфекции фибробластов, эпителиальных клеток и латентные инфекции нейронов. При культивировании на курином эмбрионе на хорио-наллантаисной оболочке образуются мелкие плотные бляшки. В культуре клеток ВПГ вызывает цитопатический эффект в виде появления гигантских многоядерных клеток с внутриядерными включениями. В естественных условиях животные не болеют. При экспериментальном заражении кроликов в роговицу глаза ВПГ вызывает кератит, а при введении в мозг — энцефалит.

Резистентность. Вирус погибает через несколько часов на поверхности предметов обихода, чувствителен к солнечным и УФ-лучам, жирорастворителям, детергентам. Длительно сохраняется при низких температурах.

Эпидемиология. Источник инфекции — больной или носитель. Оба типа вирусов могут вызывать оральный и генитальный герпес. Вирусы передаются контактным путем (с везикулярной жидкостью, при поцелуях со слюной, при половых контактах с секретами слизистых оболочек, спермой), через предметы обихода, реже воздушно-капельным путем, через плаценту при рождении ребенка. У 80–90% взрослых людей обнаруживаются антитела к ВПГ. Герпес широко распространен в виде спорадических случаев и небольших вспышек в детских коллективах, больницах. Возможна реактивация вируса при снижении иммунитета (рецидивирующий герпес). Начальное инфицирование ВПГ-2 происходит в жизни позже, чем инфицирование ВПГ-1, и коррелирует с возрастанием половой активности.

Патогенез. Основные входные ворота для вируса — кожа и слизистые оболочки. Чаще вирус вызывает бессимптомную или латентную инфекцию. Различают первичный и рецидивирующий простой герпес.

При первичной инфекции инкубационный период составляет 2–12 сут. Обычно появляются везикулы с дегенерацией эпители-

альных клеток. Основу везикулы составляют многоядерные клетки. Пораженные ядра клеток содержат тельца Каудри (эозинофильные включения). Верхушка везикулы через некоторое время вскрывается, образуется язвочка, которая вскоре покрывается струпом, корочкой. Далее наступает заживление.

При инфицировании вирусы, минуя входные ворота эпителия, проходят через чувствительные нервные окончания с дальнейшим передвижением нуклеокапсидов вдоль аксона к телу нейрона в чувствительных ганглиях. Репликация вируса в нейроне приводит к его гибели. Некоторые вирусы герпеса вызывают латентную инфекцию, при которой нейроны содержат в себе вирусный геном, но не погибают.

Латентная инфекция чувствительных нейронов — характерная особенность нейротропных герпесвирусов ВПГ и *VZV*. Большинство людей (70–90%) являются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в ганглиях, вызывая в нейронах латентную персистирующую инфекцию. Наиболее изучена латентная инфекция, вызванная ВПГ-1. В латентно инфицированных нейронах около 1% клеток в пораженном ганглии несет вирусный геном. При этом вирусная ДНК существует в виде свободных циркулярных эписом (около 20 копий в клетке). ВПГ-1 обнаруживается в узлах тройничного и обонятельного нервов, а ВПГ-2 — в сакральных ганглиях.

Реактивация герпесвирусов и обострение (рецидив) вызываются различными факторами, снижающими иммунитет (переохлаждение, лихорадка, травма, стресс, сопутствующие заболевания, УФ-облучение, лечение иммунодепрессантами и др.). В результате геном герпесвирусов проходит обратно по аксону к нервному окончанию, что способствует репликации вируса в эпителиальных клетках.

Клиническая картина. Болезнь начинается с появления на пораженных участках зуда, отека и пузырьков, заполненных жидкостью. При образовании везикулы ощущается жгучая боль. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), глаза (кератит и др.) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). Рецидивирующий герпес обусловлен реактивацией вируса, сохранившегося в ганглиях. Он характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.

Генитальный герпес — результат аутоинокуляции из других пораженных участков тела, но наиболее часто встречается половой путь заражения. Образуются быстро изъязвляющиеся везикулы. У мужчин чаще поражаются головка и тело полового члена, а у женщин — половые губы и вагина, иногда шейка матки. Ранее предполагали, что ВПГ-2 может вызывать рак шейки матки, однако доказано, что эта роль принадлежит папилломавирусам.

Вирус простого герпеса, в основном ВПГ-2, проникает во время прохождения новорожденного через родовые пути матери, вызывая *неонатальный герпес (герпес новорожденных)*, который обнаруживается на 6-й день после родов, т.е. с момента заражения. Вирус диссеминирует во внутренние органы с развитием генерализованного сепсиса. Основой предупреждения развития неонатального герпеса являются выявление и лечение генитального герпеса матери или кесарево сечение при наличии выраженных клинических симптомов инфекции.

Иммунитет в основном клеточный. Развивается ГЗТ. Организм человека реагирует на гликопротеины вируса, продуцируя цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), а также Т-хелперы (CD4⁺), активирующие В-лимфоциты с последующей продукцией специфических вируснейтрализующих антител. Важную роль в ранней защите играют НК-клетки. Антитела матери, передающиеся через плаценту, смягчают последствия неонатального герпеса.

Лабораторная диагностика. Исследуют содержимое герпетических везикул, слюну, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, спинно-мозговую жидкость и мозг при летальном исходе. В мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, наблюдают гигантские многоядерные клетки (синцитий), клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри. Для идентификации вируса используют также ПЦР. Вирус выделяют, заражая клетки *HeLa*, *Hep-2*, человеческие эмбриональные фибробласты. Цитопатический эффект становится видимым через сутки после заражения: клетки округляются с последующим прогрессирующим поражением всей культуры клеток. Заражают также куриные эмбрионы или мышей-сосунков, у которых после внутримозгового заражения развивается энцефалит. Вирус идентифицируют в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител.

Серологическую диагностику проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и реакции нейтрализации по нарастанию титра антител больного. Возможно применение иммуноблоттинга.

Лечение. Применяют противовирусные химиотерапевтические препараты (ацикловир, фамцикловир, валацикловир, идоксуридин, видарабин, теброфеновую и флореналевую мазь и др.), препараты интерферонов и индукторы интерферонов.

Профилактика. Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением инактивированной культуральной герпетической вакцины из штаммов ВПГ-1 и ВПГ-2.

17.2.2.2. Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес. Ветряная оспа (*varicella*) встречается в основном у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым. Опоясывающий герпес, или опоясывающий лишай, герпесзостер (от греч. *herpes* — ползучий, *zoster* — пояс) — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи вокруг туловища по ходу нервов. Вирус получил название *Varicella-zoster virus (VZV)*, или герпесвирус человека 3 типа (ГВЧ-3). Открыт Б.Э. Арагао в 1911 г., относится к роду *Varicellovirus*, семейству *Herpesviridae*. Структура *VZV* сходна со строением других герпесвирусов. Он имеет самый малый геном среди герпесвирусов.

Культивирование. *VZV* для животных непатогенен. Он размножается в человеческих диплоидных фибробластах с образованием внутриядерных включений. Вызывает цитопатический эффект, образует гигантские многоядерные клетки — симпласты. Вирус размножается более медленно, чем ВПГ.

Резистентность. Вирус малоустойчив в окружающей среде, чувствителен к жирорастворителям и дезинфицирующим средствам; инактивируется при 60 °С в течение 30 мин.

Эпидемиология. Заболевания относятся к антропонозам. Ветряной оспой переболевает большинство населения. Источник инфекции — больной ветряной оспой или вирусоноситель. Чаще болеют дети в возрасте от 2 мес до 10 лет. Период заразительности длится с конца инкубационного периода и в течение 5 дней с момента появления сыпи; больной опоясывающим герпесом иногда бывает заразен. Вирус передается воздушно-капельным путем, через контакт с везикулами кожи, возможна трансплантационная передача. Латентная инфекция обусловлена длительной персистенцией вируса в клетках человека. Опоясывающим герпесом болеют в основ-

ном взрослые результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т.е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, накапливается и током крови (вирусемия) заносится главным образом в эпителий кожи и слизистых оболочек. В шиповидном слое эпидермиса формируются везикулы. Сформированные везикулы кожи и слизистых оболочек содержат серозный экссудат и небольшое количество лимфоцитов. Образуются гигантские многоядерные клетки, ядра которых содержат включения. После первичной инфекции вирус сохраняется в заднем корешке или ганглии черепно-мозгового нерва.

Клиническая картина. Инкубационный период при ветряной оспе составляет 11–23 дня. Болезнь характеризуется лихорадкой, появлением папуловезикулярной сыпи на коже лица, шеи, туловища и конечностей, иногда в области половых органов и полости рта. Сыпь похожа на высыпания при натуральной оспе (отсюда произошло название болезни). Образовавшиеся круглые пузырьки через 1–3 дня лопаются и подсыхают. Через 10–12 сут корки отпадают. При этом, в отличие от натуральной оспы, рубцы не образуются. У детей в возрасте от 2 мес до 1 года и у взрослых ветряная оспа протекает тяжело, с развитием иммунодефицита; возможны пневмонии, гепатиты, энцефалиты, отиты, пиодермии и другие осложнения. Опоясывающий герпес может развиваться в результате реактивации вируса, длительно сохраняющегося в нервных клетках спинного мозга. Этому способствуют различные заболевания, стресс, переохлаждение, травмы и другие факторы, снижающие иммунитет.

Вирус проникает через кожу и слизистые оболочки, поражая в дальнейшем спинальные и церебральные ганглии, что сопровождается болевым синдромом, характерным для опоясывающего герпеса. Вокруг туловища по ходу пораженных межреберных нервов появляется сыпь в виде обруча; возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине, а также гангренозная (некротическая) форма поражения.

Иммунитет. У переболевших формируется пожизненный клеточно-гуморальный иммунитет. Однако это не мешает длительному сохранению вируса в организме и возникновению рецидивов опоясывающего герпеса.

Лабораторная диагностика. Исследуют содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь. Вирус можно выявить в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, по образованию синцития и внутриядерных включений (тельца Липшютца). Вирус выделяют при культивировании на культуре клеток эмбриона человека. Идентификация вируса и определение антител в сыворотке крови больных проводят с помощью РИФ, ИФА и реакции нейтрализации.

Лечение. Элементы сыпи смазывают 1–2% водным раствором перманганата калия или 1–2% водным или спиртовым раствором бриллиантового зеленого. Применяют ацикловир, видарабин, а также интерфероны, интерфероногены и другие иммуномодуляторы.

Специфическая профилактика. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина. Разработана живая ослабленная вакцина для *VZV*.

17.2.2.3. Вирус Эпштейна–Барр

ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз, а также лимфо-пролиферативные болезни. Инфекционный мононуклеоз протекает с интоксикацией, поражением небных и глоточных миндалин, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, изменениями в крови. ВЭБ относится к роду *Lymphocryptovirus*, семейству *Herpesviridae*.

Структура. Вирус имеет ядерные антигены — *nuclear antigens (EBNAs)* 1, 2, 3А, 3В, 3С; латентные протеины (*LPs*), латентные мембранные протеины (*LMPs*) 1, 2 и две маленькие Эпштейна–Барр-кодируемые РНК (*EBER*)-молекулы — *EBER-1* и *EBER-2*. *EBNAs* и *LPs* являются ДНК-связывающими белками, считающимися основными для развития инфекции (*EBNA-1*), иммортализации (*EBNA-2*) и других целей. *LMPs* — латентные мембранные белки (*LMP-1, 2*) с онкогенноподобным действием.

Эпидемиология. Антитела к вирусу имеются у большинства населения. Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным путем, при контакте через слюну.

Патогенез и клиническая картина. После первичного размножения в эпителии носоглотки ВЭБ взаимодействует с молекулой CD21 В-лимфоцита и, проникнув в клетку, вызывает размноже-

ние В-лимфоцитов, персистирует в них. Особенно много инфицированных В-лимфоцитов находится в небных миндалинах. ВЭБ обуславливает латентную инфекцию в лимфоидной ткани, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. Он вызывает бессимптомную, хроническую или острую инфекцию (в виде инфекционного мононуклеоза), а также лимфопролиферативные болезни.

Инфекционный мононуклеоз характеризуется высокой лихорадкой, недомоганием, лимфаденопатией, фарингитом, спленомегалией и изменениями крови. Мононуклеоз обусловлен появлением многочисленных бластоподобных мононуклеаров. Хроническая инфекция может развиваться как циклическая рекуррентная болезнь, которая сопровождается низкой лихорадкой, повышенной утомляемостью, головной болью и воспалением горла.

ВЭБ также может индуцировать *лимфопролиферативные болезни* и способствовать развитию опухолей. Люди с дефектом Т-клеточного иммунитета вместо инфекционного мононуклеоза могут страдать поликлональной лейкомиоподобной В-клеточной пролиферативной болезнью и лимфомой. У реципиентов трансплантата после иммуносупрессивной терапии может развиваться *посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь* вследствие контакта с ВЭБ или реактивации латентного вируса. Подобные болезни развиваются у больных с ВИЧ-инфекцией. У ВИЧ-инфицированных часто возникает волосистая оральная лейкоплакия — характерное для СПИДа поражение слизистой оболочки рта. Источником *лимфомы Беркитта (эндемическая лимфома)* — опухоли верхней челюсти — являются трансформированные В-лимфоциты. Лимфома Беркитта ассоциирована с малярией в Африке. Большой процент больных с лимфомой Ходжкина также содержат последовательности ДНК ВЭБ. Аналогично последовательности ДНК ВЭБ содержат и опухолевые клетки *назофарингеальной карциномы*, эндемичной на Востоке. В отличие от лимфомы Беркитта, в которой опухолевые клетки получены из лимфоцитов, опухолевые клетки носоглоточной карциномы, вызываемые ВЭБ, имеют эпителиальное начало.

Иммунитет клеточный (действие CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов) и гуморальный, обусловленный действием антител. Вторные заболевания не описаны.

Диагностика. Для инфекционного мононуклеоза характерны наличие атипичных лимфоцитов, лимфоцитоз (моноциты состав-

ляют 60–70% белых кровяных клеток с 30% атипичных лимфоцитов). Ранее применяли вспомогательные реакции, выявляющие гетерофильные антитела (агглютинация эритроцитов барана сывороткой крови больного и др.).

Свежая ВЭБ-инфекция выявляется в ИФА по различным показателям: появляются IgM-антитела к вирусному капсидному антигену (VCA), повышается титр EBNA и др. Затем при развитии клинических проявлений повышается уровень IgG-антител к VCA.

Лечение и специфическая **профилактика** не разработаны.

17.2.2.4. Вирус цитомегалии

Вирус цитомегалии (от греч. *cytos* — клетка, *megas* — большой) вызывает поражение многих органов и тканей. Цитомегалия протекает разнообразно — от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с летальным исходом. Он вызывает латентную инфекцию в мононуклеарных лимфоцитах, клетках стромы костного мозга и других клетках. Вирус цитомегалии относится к роду *Cytomegalovirus*, семейству *Herpesviridae*. Он был впервые выделен Г. Смитом в 1956 г.

Структура. Вирус имеет самый большой ДНК-геном среди герпесвирусов.

Культивирование. Вирус реплицируется только в клетках человека (макрофагах, фибробластах и эпителиоцитах). Он культивируется в культуре фибробластов и диплоидных клетках легких эмбриона человека с образованием гигантских (цитомегалических) клеток с внутриядерными включениями. Патогенен для обезьян.

Резистентность. Вирус термоллабилен, чувствителен к дезинфектантам и жирорастворителям.

Эпидемиология. Цитомегаловирус распространен широко. Более 60% населения имеют антитела к цитомегаловирусу. Источник инфекции — человек, больной острой или латентной формой. Входными воротами являются слизистые оболочки, кожа, дыхательные пути и плацента (врожденная цитомегалия). Механизмы передачи вируса контактно-бытовой, респираторный, кровяной, иногда фекально-оральный. Заражение возможно через слюну, кровь, мочу, сперму и грудное молоко. Вирус может передаваться вертикально от матери к плоду. Инфицирование может быть при половых контактах, переливании крови и трансплантации органов. Острая инфекция проявляется у 95% лиц со СПИДом.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период не установлен, так как инфекция чаще протекает в латентной форме. Клинические проявления развиваются при первичном инфицировании цитомегаловирусом, но чаще формируется латентная инфекция, сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Вирус обладает выраженным тропизмом к эпителию слюнных желез и канальцев почек, где происходит его репродукция. Из организма вирус выделяется со слюной и мочой. Реактивация вируса нередко происходит у беременных, у лиц после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождающихся снижением иммунитета. Вирус вызывает латентную инфекцию в почках и слюнных железах, иммунодефицит, пневмонию, нарушение зрения, слуха и умственной деятельности. Цитомегаловирусная инфекция может осложнять течение ряда сопутствующих заболеваний, в том числе способствовать развитию синдрома Гийена—Барре в виде парезов и параличей конечностей в результате демиелинизирующего поражения нервных корешков. Наибольшую опасность представляет врожденная цитомегаловирусная инфекция. Около 1% новорожденных инфицируются через плаценту. У них развиваются гепатоспленомегалия, желтуха, кахексия, поражение органов зрения, микроцефалия и другие пороки, приводящие к смерти. Потенциально вирус может вызывать опухоли (аденокарциному предстательной железы и др.).

Иммунитет. Формируется гуморальный и клеточный иммунитет, однако вируснейтрализующие антитела не препятствуют сохранению вируса в организме.

Лабораторная диагностика. Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и цереброспинальную жидкость. Пораженные клетки имеют увеличенные размеры (25–40 мкм) и внутриядерные включения в виде «глаза совы» (окраска гематоксилином и эозином). Вирус выделяют в культуре фибробластов легких человеческого эмбриона. Идентификацию проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител. Антитела (IgM, IgG) к вирусу в сыворотке крови больных определяют в ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

Лечение. Применяют аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет и др.), иммуномодуляторы (интерферон, левamisол и др.), индукторы интерферона (полудан и др.), а также нормальный иммуноглобулин человека.

Профилактика. Необходимо оберегать лиц с ослабленным иммунитетом от контактов с инфицированными лицами, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду. При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована не ранее чем через 2 года (срок персистенции вируса). Для профилактики ЦМВ-инфекции при пересадке органов реципиентам наряду с ацикловиром назначают антицитомегаловирусный иммуноглобулин.

17.2.2.5. Герпесвирус человека типов 6, 7 и 8

ГВЧ-6 и ГВЧ-7 относятся к роду *Roseolovirus*. Они являются лимфотропными вирусами, инфицируют Т-лимфоциты. ГВЧ-6 был выделен в 1986 г. группой Р. Галло из лимфоцитов крови больных лимфопролиферативными заболеваниями и СПИДом. Это распространенный лимфотропный вирус, как ВЭБ и ЦМВ. Предполагают, что ГВЧ-6 может постоянно инфицировать слюнные железы и выделяться из них. Очевидно, вирус становится латентным после первичного инфицирования и может реактивироваться после иммуносупрессии. Известны две разновидности: ГВЧ-6А и ГВЧ-6В.

ГВЧ-6 (*Herpes lymphotropic virus*) вызывает внезапную экзантему — *exanthema subitum* у младенцев (0,5–3 лет жизни) или *roseola infantum* с внезапным подъемом температуры (40 °С) и таким же спадом через 3 дня на фоне неяркой розовой папуломакулезной сыпи; синдром хронической усталости с субфебрильной температурой, потливостью, артралгией и слабостью. Возможны лимфаденопатия и неврологические нарушения.

ГВЧ-7 был выделен в 1990 г. Френкелем из Т-лимфоцитов здоровых людей, а затем его выделяли от больных СПИДом, синдромом хронической усталости.

ГВЧ-8 относится к роду *Rhadinovirus*. Он известен как герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши. Обладает нейровирусными свойствами, определяясь в дорсальных спинальных ганглиях у больных саркомой Капоши и в цереброспинальной жидкости у ВИЧ-инфицированных.

Лабораторная диагностика. ГВЧ-6 или ГВЧ-7 выделяют при культивировании лимфоцитов периферической крови с митоген-активированными лимфоцитами. В культуре образуются большие многоядерные клетки. Вирионы можно выделить из слюны.

В диагностике, в том числе ГВЧ-8, определяют маркерные гены возбудителя в ПЦР.

Лечение. Для лечения применяют аналоги нуклеозидов (ганцикловир, фоскарнет и др.), иммуномодуляторы (интерфероны).

17.2.3. Поксвирусы (семейство *Poxviridae*)

Поксвирусы (*Poxviridae* от англ. *pox* — пустула + вирусы) — семейство крупных ДНК-содержащих вирусов, состоящее из двух подсемейств: *Chordopoxvirinae*, содержащее вирусы оспы позвоночных (вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы обезьян и др.) (табл. 17.3), *Entomopoxvirinae*, включающее вирусы оспы насекомых.

Таблица 17.3. Характеристика подсемейства *Chordopoxvirinae**

Род	Вирусы
<i>Orthopoxvirus</i>	Вирусы вакцины, натуральной оспы, оспы коров, оспы обезьян, верблюдов, мышей и др.
<i>Parapoxvirus</i>	Вирусы Орф, папулезного стоматита коров, паравакцины (псевдокоровьей оспы) и др.
<i>Avipoxvirus</i>	Вирус оспы кур
<i>Carpipoxvirus</i>	Вирусы оспы овец, оспы коз
<i>Leporipoxvirus</i>	Вирусы миксомы, фибромы кроликов и белок
<i>Suipoxvirus</i>	Вирус оспы свиней
<i>Molluscipoxvirus</i>	Вирус контактного моллюска
<i>Yatapoxvirus</i>	Яба-вирус опухоли обезьян, танапоксвирусы человека, обезьян

* Два представителя подсемейства, вируса натуральной оспы и вирус контактного моллюска — облигатные патогены человека; другие представители могут передаваться от животных к человеку как возбудители зоонозных инфекций.

17.2.3.1. Вирус натуральной оспы

Натуральная оспа — высококонтагиозная особо опасная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением, лихорадкой и обильной пустулезно-папулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. Относилась к конвенционным (карантинным) инфекциям. Была ликвидирована на земном шаре в 1977 г. Вирус натуральной оспы относится к семейству *Poxviridae*, роду *Orthopoxvirus*.

Морфология и антигенная структура. Поксвирусы — самые крупные вирусы; имеют овоидную форму (230×400 нм).

Вирионы видны при специальных методах окраски в виде так называемых элементарных телец Пашена (окраска серебрением по Морозову). Впервые вирусы обнаружены в световом микроскопе Е. Пашеном в 1906 г. Оболочка и наружная мембрана вириона заключают сердцевину (ДНК и белки) и мембрану сердцевинки. Сердцевина имеет гантелевидную форму; она находится между двух боковых тел. Геном вириона представлен двунитовой линейной ДНК с ковалентно замкнутыми концами (шпильки или теломеры). Вирусы имеют более 30 структурных белков, а также невирионный гемагглютинин. Наружная мембрана собирается вокруг сердцевинки в цитоплазме, а оболочка приобретает при выходе из клетки.

Вирусы имеют нуклеопротеиновый и растворимые антигены, а также гемагглютинин; имеются общие антигены с вирусом вакцины.

Репродукция вируса. Вирион проникает в клетку в результате слияния наружной оболочки с клеточной мембраной. После удаления наружной мембраны происходит транскрипция ранних генов с помощью ферментов вируса. Образуются иРНК, кодирующие ранние ферменты: «раздевающий белок», удаляющий мембрану сердцевинки и освобождающий вирусную ДНК в цитоплазму; появляется вирусная ДНК-полимераза, реплицирующая геном. При поздней транскрипции ДНК и белки вируса собираются в сердцевину с сердцевинной мембраной. Формирующиеся вирионы покрываются модифицированными мембранами аппарата Гольджи. Наружная мембрана окутывает сердцевину, латеральные тела и ферменты; вирионы почкуются через плазматическую мембрану и выходят при лизисе клетки.

Культивирование. Вирус натуральной оспы образует на хорионаллантоисных куриных эмбрионах белые бляшки. В цитоплазме культивируемых клеток формируются характерные околядерные включения (тельца Гварниери), впервые описанные в 1892 г. Г. Гварниери, выявившим их на срезах из роговицы зараженного вирусом кролика.

Резистентность. Вирусы устойчивы к высушиванию и низким температурам, длительно сохраняются в корочках оспенных пустикул. Они нечувствительны к эфиру, моментально погибают при 100 °С, а при 60 °С — через 15 мин; при обработке хлорамином погибают через несколько часов.

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек, который заразен с последних дней инкубационного периода и до отпадения корочек высыпаний (около 3 нед). Инфицирование происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым, а также контактно-бытовым путями при соприкосновении с вещами больного, загрязненными слюной, гноем, корочками с пораженных наружных покровов, калом и мочой, содержащими вирус.

В связи с высокой контагиозностью, тяжестью течения и высокой летальностью натуральная оспа относится к особо опасным конвенционным (карантинным) инфекциям. До глобальной ликвидации она была широко распространена в странах Азии, Африки, Южной Америки (XVI век и последующие) и Европы (VI век и последующие), унося в отдельные годы жизнь 2 млн человек.

В 1958 г. ВОЗ по предложению СССР разработала программу ликвидации оспы в мире. Для осуществления программы СССР безвозмездно передал ВОЗ свыше 1,5 млрд доз оспенной вакцины. Большая роль в ликвидации оспы принадлежит отечественным ученым И.М. Жданову, О.Г. Анджaparидзе и С.С. Маренниковой. В результате глобальной противооспенной вакцинации населения натуральная оспа была ликвидирована в 1977 г.

Патогенез. Вирус натуральной оспы проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже через кожу. После размножения в регионарных лимфатических узлах он попадает в кровь, из которой заносится в кожу и лимфоидные ткани, где происходит дальнейшее размножение вирусов, формируются очаги поражения в коже (дерматотропные свойства), слизистых оболочках и паренхиматозных органах. Образуются характерные папулезные, а затем везикуло-пустулезные высыпания. Для большинства животных вирус натуральной оспы малопатогенен. Клиническую картину можно воспроизвести у обезьян.

Клиническая картина. После 7–17 дней инкубационного периода температура тела повышается, появляются рвота, головная и поясничная боли и сыпь, возникают розовые пятна, которые затем переходят в папулы размером с горошину, а затем в пузырьки (везикулы) и пустулы (гнойнички), подсыхающие и превращающиеся в корки. После отпадения корок на коже (на 30–40-й день болезни) остаются рубцы (рябины), особенно выраженные на лице.

Различают тяжелую форму оспы (пустулезно-геморрагическая, или черная оспа, сливная оспа) со 100% летальностью, средне-

тяжелую форму (рассеянная оспа), легкую (вариолоид, оспа без сыпи, оспа без повышения температуры тела).

Иммунитет. У переболевших формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный появлением вируснейтрализующих антител, интерферонов и активацией факторов клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. При диагностике соблюдают правила предосторожности, разработанные для особо опасных инфекций. Исследуют содержимое элементов сыпи, отделяемое носоглотки, кровь, пораженные органы и ткани. Вирус выявляют при электронной микроскопии, в РИФ, РП, по образованию телец Гварниери. Вирус культивируют на куриных эмбрионах и культурах клеток с последующей идентификацией в РН, РТГА, РСК. Серологическую диагностику проводят в РТГА, РСК, РПГА, РН.

Лечение симптоматическое. Целесообразно назначение индукторов интерферона и противовирусных препаратов.

Специфическая профилактика. Применяют живую оспенную вакцину, которую готовят из соскобов сыпи телят или при культивировании вируса вакцины (осповакцины) на куриных эмбрионах. Вакцину вводят скарификационным способом или накожно с помощью безыгольного инъектора. Она создает прочный иммунитет. Разработана оральная таблетированная вакцина, не уступающая по эффективности накожной, но менее реактогенная (А.А. Воробьев и соавт.). В связи с ликвидацией оспы обязательная ранее вакцинация отменена с 1980 г.

Первая вакцина была получена английским врачом Э. Дженнером, который привил против оспы мальчика (ввел вирус коровьей оспы, поражающий кожу пальцев рук после доения инфицированных коров), а затем показал его невосприимчивость к вирусу натуральной оспы.

17.2.3.2. Другие поксвирусы, поражающие человека

Вирус оспы коров ранее считался профессиональной инфекцией доярок, заразившихся от больных коров. Оказалось, что люди также могут заражаться от других больных животных (крыс, кошек, диких грызунов). Заболевание протекает доброкачественно; из одиночных папул образуются везикулы, пустулы, которые подсыхают, а после отпадения корок остаются дефекты-рубцы. Генерализация заболевания редка.

Вирус вакцины использовался в качестве живой вакцины при ликвидации оспы на земле. Происхождение вируса вакцины неизвестно; он является самостоятельным вирусом, отличающимся от возбудителя оспы коров, хотя полагают, что он произошел от последнего. Возможно, вирус вакцины существует только в виде лабораторных штаммов. Вирус вакцины вызывает оспоподобные локальные поражения, иногда генерализованную папулезную сыпь.

Вирус контагиозного моллюска вызывает появление эритематозных узелков, превращающихся в жемчужно-розовые капсулы; возбудитель передается контактно через микротравмы кожи и слизистых оболочек. Очаги поражения могут распространяться в результате самозаражения. Поражает детей и взрослых. У взрослых поражения чаще локализуются в области гениталий.

Вирус оспы обезьян выделен в 1958 г. в Азии от больных обезьян циномольтус, а в 1970 г. — от больного ребенка. Инкубационный период около 12 дней. Клинические проявления болезни похожи на легкую форму оспы человека, однако имеются случаи летальных исходов. В основном вирус поражает белок, дикобразов и грызунов в Африке. Вирус передается воздушно-капельным или контактным путем. Заболевания встречаются у жителей деревень в Африке, контактирующих с животными. Разновидность этого вируса в 2003 г. была завезена в США не с обезьянами, а с популярными экзотическими животными — гамбийскими крысами и с так называемыми степными собачками. Вирус передавался контактным путем с этими животными. Для профилактики можно применять противооспенную живую вакцину.

Танапоксвирусы человека вызывают лихорадку и образование на коже одного везикулярного очага. Вирус оспы Тана встречается среди племен в Кении, проживающих в долине реки и озера Тана.

Вирус Орф вызывает контагиозную эктиму (болезнь Орф) — инфекционный пустулезный дерматит в виде лихорадки и везикулярных высыпаний на лице и руках. Основным резервуаром вируса являются овцы.

17.2.4. Гепаднавирусы (семейство *Hepadnaviridae*)

Вирус гепатита В (ВГВ) относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Впервые был обнаружен под электронным микроскопом в 1970 г. Дейном, получив название «частица Дейна».

Морфология. ВГВ — сложноорганизованный, ДНК-содержащий вирус сферической формы, диаметром 42–47 нм. Он состоит из сердцевинки (*core*), построенной по кубическому типу симметрии, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный НВс-антиген, диаметром 28 нм, и липидной оболочки, содержащей поверхностный *HBs*-антиген. Внутри сердцевинки находятся ДНК-полимераза, обладающая ревертазной активностью, протенинкиназа и концевой белок НВс-антигена. ДНК-полимераза является полифункциональным ферментом, она вовлекается во многие функции жизненного цикла вируса: способна синтезировать новые цепи ДНК, на матрице как ДНК, так и РНК, обладая как полимеразной, так и ревертазной активностью. Нуклеазная активность деградирует РНК-цепь в гибриде РНК–ДНК.

Антигенная структура. ВГВ обладает сложной антигенной структурой. В оболочке вируса находится *HBs*-антиген, который локализован в гидрофильном слое на поверхности вириона. В формировании *HBs*-антигена участвуют 3 полипептида в гликозированной форме: *preS1* — большой полипептид (*L — large*), *preS2* — средний полипептид (*M — middle*), *S* — малый мажорный (*S — small*).

Классическим антигеном, обладающим специфичностью, является *S* — малый мажорный полипептид, который входит во все 3 оболочечных белка, которые различаются протяженностью N-терминального пептидного конца (*preS*). Так, *L*-белок содержит *preS1*, *preS2* и *S*-полипептиды. *M*-полипептид состоит из *preS2* и *S*-полипептидов. Впервые *HBs*-антиген был обнаружен и описан Б. Блумбергом в 1963 г., в крови австралийских аборигенов, поэтому получил название австралийского антигена. *HBs*-антиген обнаруживается в крови не только в составе вириона, но и в виде самостоятельных фрагментов. Помимо полноценных вирионов, частиц Дейна, в крови обнаруживаются пустые неинфекционные частицы диаметром 22 нм, сферической или филаментозной формы, состоящие из *HBs*-антигена как результат его избыточной продукции. Сферические и филаментозные пустые частицы неинфекционны, но высокоиммуногенны и индуцируют анти-*HBs*-нейтрализующие антитела. Присутствие *HBs*-антигена в крови свидетельствует об инфицированности организма вирусом. *HBs*-антиген обладает гетерогенностью, подразделяясь на 4 антигенных подтипа, имея общую антигенную детерминанту, обозначаемую как *a*, и две пары взаимно исключаящих детерминант: *d* и *y*, *w* и *g*, образующих

4 главных подтипа: *adw*, *ayw*, *adr* и *ayr*, которые распространены в различных географических зонах. Связи между клиническим течением и подтипом не наблюдается. Защита против одного подтипа обеспечивает защиту и против других за счет наличия общей детерминанты. Сердцевинный НВс-антиген никогда не присутствует в свободной форме в крови, являясь внутренним компонентом вирусной частицы. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах.

НВе-антиген также является сердцевинным антигеном, производным НВс-антигена, его также называют растворимым антигеном. Появление НВе-антигена в крови связано с репликацией вируса.

НВх-антиген — трансактиватор, является еще одним антигеном ВГВ, накопление которого в крови связывают с развитием первичного рака печени.

Геном представлен двухнитевой ДНК кольцевой формы с молекулярной массой $1,6 \times 10^6$ Д, у которой плюс-цепь укорочена на $1/3$ длины. Вирусный геном записан на минус-цепи и состоит из 4 открытых частично перекрывающихся рамок считывания: Р, С, S и X. Рамка считывания Р кодирует вирусную полимеразу и терминальный белок, найденный на минус-цепи ДНК. Рамка считывания С кодирует структурные белки нуклеокапсида и НВе-антиген. Рамка считывания S кодирует вирусные поверхностные гликопротеины. Продукт гена X усиливает транскрипцию гомологичных и гетерологичных клеточных генов, участвуя в процессе развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Полноценная минус-цепь ковалентно связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-цепь до полноценной структуры.

Экспрессия генома осуществляется с 4 промоторов: геномного, экспрессирующего полимеразу, *preC* и С-белки; осуществляющего экспрессию L-белка; экспрессирующего М- и S-белки, экспрессирующего X-белок.

Культуральные свойства. ВГВ не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани первичного рака печени в виде персистирующей инфекции, без оказания цитопатического и цитолитического действий и с малым накоплением вирионов. К вирусу чувствительны приматы: гориллы, шимпанзе, африканские зеленые мартишки.

Репликативный цикл. ВГВ связывается с рецептором на поверхности гепатоцита, возможно, при посредничестве сывороточного альбумина, рецепторы к которому обнаружены как на *preS2*-антигене, так и на гепатоците и с помощью эндоцитоза проникает в гепатоцит. Проникнув в клетку, вирусный нуклеокапсид достигает ядра, где вирусный геном освобождается. В ядре ДНК-полимераза достраивает брешь плюс-цепи ДНК, в результате формируется двунитевая, суперспирализованная циркулярная молекула ДНК, после чего возможно развитие двух типов инфекции: продуктивной и интегративной.

Интегративная инфекция характеризуется амплификацией генома вируса с помощью ковалентносвязанной с ним ДНК-полимеразы вируса, в результате образуется внутриядерный вирусный геномный пул, который интегрирует в геном клетки с образованием провируса. При этом наблюдается синтез *HBs*-антигена. Клинически это проявляется вирусоносительством, показателем которого является обнаружение в крови *HBs*-антигена.

В процессе продуктивной инфекции происходит формирование новых вирусных частиц. Минус-цепь вирусной ДНК служит матрицей для транскрипции 4 вирусных РНК длиной 3,5, 2,4, 2,1 и 0,7 килобаз (тысяч пар оснований). Транскрипты длиной 2,2, 2,1 и 0,7 килобаз являются субгеномными РНК, выполняющими функцию иРНК. Они транспортируются в цитоплазму, где транслируются с образованием также оболочечных большого (L), среднего (M) и малого (S) белков и продукта гена X. Белки оболочки внедряются как интегральные белки в липидную мембрану эндоплазматического ретикулума. 3,5-килобазная РНК представляет полный геном и обозначается как прегеномная РНК. Она обладает бифункциональной активностью, выполняя, с одной стороны, функции иРНК для трансляции белков сердцевины (*pre core*): *preHBc*-аг, *HBc*-аг и полимеразы. Кроме того, она служит матрицей для синтеза полноценной минус-цепи ДНК. Она упаковывается совместно с ДНК-полимеразой и протеинкиназой в сердцевину, где и выполняет роль матрицы для синтеза негативной нити ДНК с помощью ревертной активности ДНК-полимеразы. Этот процесс протекает внутри формирующейся сердцевинки. РНК-цепь в гибриде РНК-ДНК деградируется с помощью нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Сформировавшийся нуклеокапсид

достигает эндоплазматического ретикулума, где связывается с поверхностными белками и почкуется в тоннель эндоплазматического ретикулума, по которому секретируется через аппарат Гольджи из клетки. *Precore* полипептид также транспортируется в канал эндоплазматического ретикулума, где происходит отделение карбокситерминального конца, который секретируется из клетки в виде HBe-антигена. Маркером репликации вируса является появление в крови HBe-антигена. Клинически продуктивная инфекция проявляется активным инфекционным процессом в виде острого или хронического гепатита, маркером острого и хронического гепатита является появление антител к HBe-антигену (рис. 17.7).

Особенностью продуктивной вирусной инфекции при ВГВ является то, что ВГВ сам не обладает цитолитическим эффектом и не разрушает гепатоциты. Повреждение опосредуется цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами, которые узнают инфицированные клетки по накопившимся на поверхности гепатоцита принадлежащим HBe-антигену вирусным олигопептидам, локализованным совместно с молекулами 1-го класса главного комплекса гистосовместимости, и удаляют их. Удаление клеток провоцирует клеточное воспаление и вызывает острый гепатит. Когда инфекция сама раз-

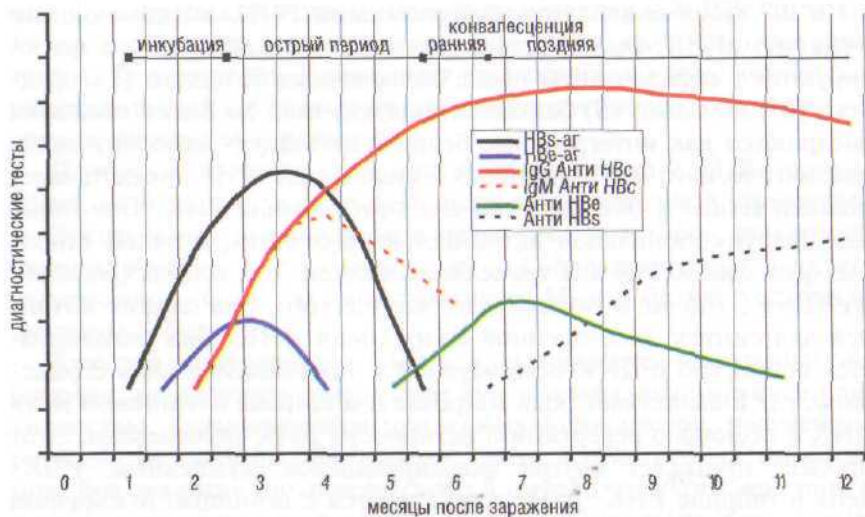


Рис. 17.7. Диагностические маркеры при гепатите В

решается, формируется иммунитет. Если вирус не элиминируется, тонкий баланс между вирусной репликацией и иммунной защитой нарушается, что приводит к развитию хронического гепатита и цирроза. В хронически инфицированных клетках вирусная ДНК может интегрировать в ДНК клетки-хозяина. Результатом этой интеграции может быть развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Иммунитет. Гуморальный иммунитет представлен антителами к HBs-антигену, которые защищают гепатоциты от вируса, элиминируя его из крови. Помимо полноценных вирионов, в формировании гуморального иммунитета принимают участие «пустые» неинфекционные частицы, состоящие из HBs-антигена. В освобождении гепатоцитов от ВГВ основная роль принадлежит клеточному иммунному ответу, опосредованному CD8-лимфоцитами, в активации которого ведущая роль принадлежит HBe-антигену. У больных с острой формой этого заболевания отмечается сильный Th1- и CD8-клеточный иммунный ответ против HBe-антигена. Переход острой формы в хроническую обеспечивается нарушениями Т-клеточного иммунитета, а также дефектами образования интерлейкина-1 и α -интерферона. Сероконверсия, характеризующаяся исчезновением из крови HBe-антигена и появлением к нему антител, имеет положительное прогностическое значение, так как коррелирует с активацией Т-клеточного иммунного ответа. При хронической форме заболевания продукция γ -интерферона, цитокина Th1-лимфоцитов, и CD8-ответ слабые или отсутствуют совсем.

Диагностика. Диагноз подтверждается обнаружением в сыворотке антигенов и антител, а также вирусной ДНК. В течение инфекции происходит изменение серологических маркеров в зависимости от того, является ли инфекция острой или хронической (см. рис. 17.7) Три системы антиген-антитело имеют значение при постановке диагноза: HBs-аг/анти-HBs; IgM-анти-HBe и IgG-анти-HBe; HBe-аг/анти-HBe.

HBs-аг определяется в сыворотке за несколько дней до начала появления симптомов и присутствует в течение острой инфекции. Его присутствие при хронической инфекции показывает, что пациент инфекционен. HBe-аг и ВГВДНК определяются позже. Присутствие HBe-аг связано с высокой инфекционностью крови. Анти-HBe-антитела появляются первыми. Они не обладают про-

тективными свойствами. Их присутствие свидетельствует о наличии гепатита в данный момент или ранее. IgM-анти-НВс присутствуют в высоком титре в течение острой инфекции и исчезают через 6 мес. IgG-анти-НВс определяются в течение всей жизни после перенесенного заболевания.

Анти-НВе появляются после анти-НВс, и их появление является благоприятным фактором, свидетельствующим о выздоровлении.

Анти-НВс заменяют НВс-аг при разрешении острой инфекции. Они персистируют в течение жизни, обеспечивая протективный иммунитет.

Если у больного с острой формой гепатита В НВс-аг персистирует более 8 нед после исчезновения симптомов, то он становится, вероятно, носителем и имеется риск развития хронической инфекции.

У НВс-аг/НВе-аг-положительных пациентов в сыворотке обнаруживают ВГВДНК (*HBVDNA*). У пациентов, которые излечились от острого гепатита, ДНК в сыворотке не определяется.

Профилактика. С 1986 г. в практику мирового здравоохранения для профилактики гепатита В введена рекомбинантная вакцина. Она состоит из НВс-антигена ВГВ, главным образом S-белка, синтезированного генно-инженерным путем в дрожжевых клетках, который после очистки сорбируется на гидроокиси алюминия или фосфате алюминия в качестве адъювантов. Иммунизация против гепатита В стала частью расширенной программы ВОЗ по иммунизации.

Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинации в первую очередь должны подвергаться новорожденные, особенно родившиеся у НВс-положительных матерей, а также дети и лица из группы риска заражения ВГВ, в первую очередь работники здравоохранения. Предложенная схема иммунизации состоит из 3 инъекций с интервалом между первым и вторым введением 1 мес; а между вторым и третьим введением 4–6 мес (т.е. 0–1–4–6). Третья инъекция является очень существенной, так как она вызывает возрастание титра антител от 10 до 100 раз. Продолжительность иммунитета составляет 5–7 лет.

Примерно у 10–15% здоровых лиц отмечена толерантность на введение вакцины.

17.3. Возбудители парентеральных вирусных гепатитов D, C, G

17.3.1. Вирус гепатита D

Вирус гепатита D (ВГD) впервые был обнаружен в 1977 г. Ри-зетто. ВГD не классифицирован. ВГD является сателлитом ВГВ и представляет дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки. Вирион (ВГD) имеет сферическую форму, диаметр 36 нм, состоит из односторонней минус-цепи РНК кольцевой формы и нуклеокапсидного HD-антигена (δ -антигена). В качестве внешней оболочки для защиты генома ВГD использует HBs-антиген внешней оболочки ВГВ. δ -Антиген представлен в нуклеокапсиде в виде 60 копий и является единственным белком, синтез которого кодируется вирусной РНК. Он построен из двух белков, имеющих полипептидные цепи разной длины (24 и 27 кД). Эти белки регулируют синтез генома вируса: один белок стимулирует синтез генома, а другой тормозит его. Репликация вирусного генома выполняется клеточной РНК-полимеразой-II без помощи вируса гепатита В. Различают 3 генотипа вируса. В России преобладает генотип I. Все генотипы относятся к одному серотипу.

Культивирование. Вирус не культивируется на известных клеточных линиях. Экспериментальной моделью являются шимпанзе и лесные сурки, которые заражаются ВГD совместно с ВГВ и вирусом гепатита лесных сурков соответственно.

Эпидемиология. Резервуаром ВГD в природе являются носители ВГВ. Заражение ВГD аналогично инфицированию ВГВ. Одновременное инфицирование ВГВ и ВГD (коинфекция) приводит к развитию умеренной формы болезни. Инфицирование ВГD больных с хронической формой гепатита В утяжеляет течение инфекции, приводя к развитию острой печеночной недостаточности и цирроза печени.

Диагностика осуществляется серологическим методом путем определения антител к ВГD методом ИФА. В биоптатах печени методом ПЦР можно обнаружить в гепатоцитах РНК вируса.

Профилактика и лечение. Для профилактики гепатита D проводят все те мероприятия, которые используют для профилактики гепатита В. Для лечения применяют препараты интерферона. Вакцина против гепатита В защищает и от гепатита D.

17.3.2. Вирус гепатита С

Вирус гепатита С (ВГС) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

Морфология. ВГС является сложноорганизованным РНК-содержащим вирусом сферической формы, диаметром 55–65 нм.

Капсид построен по кубическому типу симметрии, содержит структурный белок сердцевины (*core*), НСс-антиген и неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5, которые являются ферментами, необходимыми для репродукции вируса. Белки NS2–NS4 участвуют в процессинге NS-района, синтезированного в результате трансляции вирусной РНК полипептида. Белок NS3 является бифункциональным белком, обладающим протеолитической и хеликазной активностью. NS5-белок является РНК-зависимой РНК-полимеразой.

Капсид окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами *gp E1* и *gp E2/NS1*.

Антигенная структура. Антигенами вируса являются НСс-антиген (*core*-антиген); неструктурные белки NS2–NS5; гликопротеины оболочки *gp E1* и *gp E2/NS1*.

Геном представлен плюс-цепью РНК. Геном высокоизменчив. Особой гипермутабельностью обладает район, детерминирующий синтез гликопротеинов *E1* и *E2*, которые обладают В-эпитом и на которые вырабатываются вируснейтрализующие антитела. Замена аминокислот в гликопротеинах изменяет антигенные свойства вируса, позволяя ему избежать нейтрализующего действия антител. Известно около 14 генотипов вируса. Наибольшее распространение имеют генотипы 1–3, наиболее вирулентным является генотип 1b.

Культуральные свойства. ВГС не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Экспериментальной моделью является шимпанзе. Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.

Резистентность. Относительно нестабилен при хранении при комнатной температуре. ВГС чувствителен к эфиру, детергентам, формальдегиду, УФ-лучам; нагревание при 60 °С инактивирует вирус в течение 10 ч, при 100 °С в течение 2 мин.

Эпидемиология. Заражение ВГС аналогично заражению ВГВ. Однако для заражения ВГС требуется большая заражающая доза, чем при гепатите. Наиболее часто ВГС передается при перелива-

ниях крови (2/3 случаев), половым путем, при использовании загрязненных инструментов. Трансплацентарная передача возможна только в случае высокой вирусемии. Вирус широко распространен. В мире более 1/3 населения инфицировано ВГС.

Клиническая картина. Инкубационный период 6–8 нед. Клиническое течение острого гепатита С более легкое, чем гепатита В. Часто встречаются безжелтушные формы, выявить заболевание при которых можно по повышению активности аланинаминотрансаминазы в крови. Однако в 60% случаев процесс переходит в хроническое состояние с развитием цирроза и первичного рака печени. Переход в хроническое состояние в 50% случаев связан, с одной стороны, с отсутствием выраженного CD4-клеточного иммунного ответа, а также возможностью вируса избегать нейтрализующего действия антител вследствие большой изменчивости генома. Предполагается, что ВГС представляет собой персистирующую вирусную инфекцию, при которой вирус персистирует в лимфатических узлах. При ослаблении CD4-иммунного ответа происходит реактивация вируса. Выраженный CD4-иммунный ответ, направленный против эпитопа на NS3-белке, обуславливает выздоровление.

Диагностика. Используются ПЦР и серологическое исследование. Материалом для исследования является кровь. Обнаружение в крови ВГС (РНК) возможно уже через несколько дней после заражения вирусом. Антитела к ВГС появляются только через 12 нед после заражения, создавая окно серонегативности и потенциальной инфекционности. Поэтому ПЦР является методом выбора для ранней диагностики гепатита С. Серологическое исследование проводят методом парных сывороток.

Профилактика и лечение. Для неспецифической профилактики проводят те же мероприятия, что и при гепатите В. Для лечения применяют интерферон и рибовирин. Специфическая профилактика не разработана.

17.3.3. Вирус гепатита G

Малоизученный вирус, предположительно относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Для его репликации требуется ВГС. Считается, что вирус гепатита G обладает лимфотропностью, вызывает персистирующие формы инфекции.

17.4. Онкогенные вирусы

Впервые этиологическая роль вирусов в развитии опухолей была продемонстрирована П. Раусом в 1910 г. на примере саркомы кур, хотя гипотезы о вирусной этиологии опухолей выдвигались и ранее. В 30-е годы XX века была показана роль фильтрующих агентов в развитии папилломы и рака кожи у кроликов, рака молочной железы у мышей, лимфомы у цыплят. В 1946 г. российский вирусолог Л.А. Зильбер опубликовал монографию «Вирусная теория происхождения злокачественных новообразований», в которой изложил свою вирусогенетическую теорию происхождения опухолей. Основу этой теории составляет постулат о необходимости тесного контакта геномов вируса и клетки для последующей ее трансформации. Благодаря развитию молекулярной биологии вирусогенетическая теория онкогенеза в начале 70-х годов XX века нашла экспериментальное подтверждение.

В настоящее время установлена связь вирусной инфекции и последующей трансформации клетки для вирусов, входящих в следующие семейства:

- РНК-содержащие: семейство *Retroviridae*, вирус гепатита С;
- ДНК-содержащие: семейства *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae* 12,18,31, *Hepadnaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*.

17.4.1. РНК-содержащие онкогенные вирусы

Семейство *Retroviridae* включает 7 родов, из которых 5 родов (α — ϵ *retrovirus*) составляют группу онковирусов. Онковирусы являются сложноорганизованными вирусами. Вирионы построены из сердцевины (диаметр 70–80 нм), окруженной липопротеиновой оболочкой с шипами. Размеры и формы шипов, а также локализация сердцевины служат основой для подразделения вирусов на 4 морфологических типа (А, В, С, D), а также вирус бычьего лейкоза.

Большинство онкогенных вирусов относится к типу С, который распространен среди рыб, пресмыкающихся, птиц, млекопитающих, включая человека. К типу В относятся вирусы, вызывающие рак молочной железы у мышей, а некоторые онковирусы обезьян принадлежат к типу D.

Капсид онковирусов построен по кубическому типу симметрии. В него заключены нуклеопротеин и фермент ревертаза (обратная

транскриптаза). От наличия этого фермента, осуществляющего обратную (лат. *retro* — обратный) транскрипцию, произошло название семейства. Ревертаза обладает способностью транскрибировать ДНК на матрице как РНК, так и ДНК, а также нуклеазной активностью.

Геном представлен двумя идентичными позитивными цепями РНК, т.е. является диплоидным. Обе молекулы связаны на 5'-конце водородными связями. С 5'-концом каждой цепи связана тРНК клеточного происхождения, которая служит затравкой при транскрипции генома.

Геном состоит из структурных и регуляторных генов. Последовательность структурных генов от 5'-конца к 3'-концу следующая: *gag-pol-env*.

Gag кодирует синтез группспецифических антигенов капсида, основными из которых являются белки капсида с р27—р30. *Pol* кодирует ревертазу. *Env* кодирует белки шипов оболочки.

Структурные гены с двух сторон ограничены длинными концевыми повторами, получившими название *LTR* (от англ. *long terminal repeat*), которые выполняют регуляторную функцию. В их состав входят сайты, связывающие затравку, которой является тРНК, и клеточные полимеразы. Кроме того, имеется ген-трансактиватор, являющийся усилителем транскрипции.

По краям *LTR* ограничены повторяющимися последовательностями, которые представляют участки узнавания в процессе интеграции провируса в геном клетки.

Культивирование вирусов. Не культивируются в куриных эмбрионах, культивируются в культурах клеток и в организме чувствительных животных.

Репродукция вирусов. В клетку проникают путем эндоцитоза. После освобождения из вакуоли нуклеокапсида начинает функционировать ревертаза. Этот процесс включает три этапа:

- синтез ДНК на матрице РНК при использовании тРНК в качестве затравки;
- ферментативное расщепление матричной РНК;
- синтез комплементарной нити ДНК на матрице первой нити ДНК.

Все три этапа осуществляются ревертазой. Благодаря наличию на *LTR* инвертированных повторов линейная двухцепочечная ДНК замыкается в кольцо и интегрирует в ДНК клетки.

Транскрипция участков хромосомы, соответствующих геному провируса, осуществляется с помощью клеточной РНК-полимеразы-II. Существуют две большие группы онковирусов: эндогенные и экзогенные.

Эндогенные онковирусы являются составными элементами генома всех органов и тканей организма человека и животных и передаются потомству от одного поколения к другому, т.е. вертикально, подобно обычным клеточным генам. Эндогенные онковирусы не являются онкогенными для представителей того вида животных, в клетках которого они находятся в виде постоянного генетического элемента.

Экзогенные онковирусы распространяются горизонтально от одной особи к другой в форме вирионов.

Механизм онкогенеза, вызываемого онковирусами, связан с функционированием *onc*-генов, которые имеются в геноме всех клеток человека и животных. В нормальных здоровых тканях этот *onc*-ген находится в неактивном состоянии, в так называемой форме протоонкогена. В настоящее время известно более 20 *onc*-генов, функционирование которых приводит к трансформации клетки. Например, *src*-ген связан с развитием саркомы Рауса у кур, *ras*-ген опосредует развитие саркомы у крыс.

Включение в геном клетки ДНК-провируса может приводить к активации *onc*-гена, результатом чего будет развитие трансформации клетки. Кроме того, в процессе исключения ДНК-провируса из хромосомы клетки *onc*-ген может встроиться в вирусный геном и в составе вирусного генома попасть в новые клетки в активном состоянии.

Последовательность одного и того же протоонкогена может определять трансформирующую активность онковирусов разных животных.

Активация протоонкогена может быть результатом увеличения транскрипционной активности вследствие действия трансаактиватора, расположенного на *LTR* генома провируса, а также результатом перестройки генетического материала как следствие включения провируса в геном клетки.

Помимо онковирусов, активацию протоонкогена могут вызвать мутагены, подвижные генетические элементы.

Онковирусы чувствительны к эфиру, детергентам, формалину, инактивируются при 56 °С. Устойчивы к УФ-лучам и низким температурам.

К семейству *Retroviridae* относится примерно 150 видов вирусов, вызывающих развитие опухолей у животных, и только 2 вида вызывают опухоли у человека: *HTLV-1*, *HTLV-2*

Вирусы Т-клеточного лейкоза человека

К семейству *Retroviridae*, роду *Deltaretrovirus* относятся вирусы, поражающие CD4 Т-лимфоциты, для которых доказана этиологическая роль в развитии опухолевого процесса у людей: *HTLV-1*, *HTLV-2*.

Вирус *HTLV-1* (*human T-lymphotropic virus*) является возбудителем Т-клеточного лимфолейкоза взрослых. Вирус был изолирован в 1980 г. от больного Т-лимфомой. Он является экзогенным онковирусом, который, в отличие от других онковирусов, имеет два дополнительных структурных гена: *tax* и *rex*.

Продукт гена *tax* действует на терминальные повторы *LTR*, стимулируя синтез вирусной иРНК, а также образование ИЛ-2 рецепторов на поверхности зараженной клетки.

Продукт гена *rex* определяет очередность трансляции вирусных иРНК.

HTLV-2 был изолирован от больного волосисто-клеточным лейкозом. Отличается от *HTLV-1* по группоспецифическим антигенам.

Оба вируса передаются половым, трансфузионным и трансплacentарным путями. Заболевания, вызываемые вирусами, характеризуются медленным развитием (инкубационный период до 20 лет с момента заражения) и летальным исходом. Патогенез и течение инфекции напоминают таковые ВИЧ-инфекции, так как при обеих инфекциях поражается иммунная система. В крови больных можно обнаружить антитела к вирусам. Заболевания встречаются среди населения определенных географических регионов: в Сахаре, на Антильских островах, островах Юга Японии, а также в России (Восточная Сибирь, Дальний Восток). Эпидемиология Т-клеточного лейкоза изучена недостаточно. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

17.4.2. ДНК-содержащие онкогенные вирусы

Для многих онкогенных ДНК-содержащих вирусов механизмы вызываемого ими онкогенеза схожи. Это связано с тем, что большинство таких вирусов вызывают трансформацию непермиссивных клеток, т.е. тех клеток, в которых они не реплицируются с формированием нового поколения вирионов.

Существенным шагом в осуществлении онкогенеза ДНК-содержащими вирусами является экспрессия так называемых ранних генов. Эти гены кодируют набор белков, называемых Т-антигенами (от англ. *tumor* — опухоль), большинство из которых локализуется в ядре, но некоторые — в клеточной мембране.

В механизм онкогенеза, вызываемого ДНК-содержащими вирусами, также вовлечены клеточные белки, являющиеся продуктами опухолюсупрессирующих генов: p53 и Rb.

Белок p53 является супрессором опухолевого роста. Он представляет собой фосфопротеин, синтез которого усиливает в ответ на поврежденную ДНК. p53 активирует транскрипцию белка (*WAF1*), который, в свою очередь, связывает и инактивирует два важных циклина, усиливающих клеточное деление. Результатом деятельности белка p53 является ограничение деления клеток. Если же происходит репарация поврежденной ДНК, уровень p53 падает и клеточное деление восстанавливается.

Rb- (от англ. *retinoblastome* — ретинобластома) ген кодирует белок, который осуществляет контроль клеточной пролиферации.

Семейство *Papillomaviridae* включает в себя вирусы папилломы человека, кроликов, коров, собак.

Папилломавирусы являются просто организованными вирусами. Вирион состоит из капсида, построенного по кубическому типу симметрии, диаметром 55 нм, в который заключена двухцепочечная ДНК кольцевой формы. Геном включает 8 ранних Е-генов (от англ. *early*) и 2 поздних гена, детерминирующих синтез капсидных белков.

В искусственных условиях вирусы не культивируются.

Папилломавирусы, в том числе и **вирусы папилломы человека** (ВПЧ), вызывают продуктивную инфекцию только в дифференцированных клетках плоского эпителия. Размножающиеся клетки базального слоя не способны к поддержанию полного репродуктивного цикла.

Насчитывается более 1000 типов ВПЧ, большинство из которых вызывают образование доброкачественных бородавок, папиллом и кондилом в области половых органов, ануса, на слизистых оболочках дыхательных путей, пищеварительного тракта и коже. В клетках этих образований ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плазмидной формы кольцевой двухцепочечной ДНК.

В раковых клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков ранних генов Е6 и Е7, которые инактивируют супрессирующие опухолевый рост белки р53 и Rb.

Определенные типы ВПЧ, в частности типы 2, 5, 8, способны вызвать рак кожи, злокачественные опухоли в полости рта, гортани.

Типы 16 и 18 ВОЗ в 1996 г. признала основными возбудителями рака шейки матки. Передача этих вирусов осуществляется половым путем.

В связи с тем что ВПЧ не культивируются в искусственных условиях, диагностика рака шейки матки и других новообразований, вызванных ВПЧ, осуществляется различными модификациями ПЦР; методом гибридизации *in situ*, который представляет сочетанный метод молекулярной гибридизации и гистохимического анализа, позволяющий не только определить наличие вирусной ДНК в клетке, но и выявить ее локализацию в клетке.

Семейство *Polyomaviridae* (от лат. *poly* — много, *oma* — опухоль), а также вакуолизирующий вирус обезьян SV-40 различаются между собой по антигенным свойствам. Полиомавирусы и вирус SV-40 имеют одинаковый механизм онкогенеза. Эти вирусы вызывают продуктивную инфекцию в клетках природных хозяев. При инфицировании новорожденных животных других видов или гетерологических культур клеток они стимулируют образование опухолей широкого гистологического спектра.

В трансформированных клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную и экспрессирует только ранние белки. Некоторые из них, в частности Т-антиген, препятствует связыванию белка р53 с клеточной ДНК.

Известны два вируса полиомы человека: ВК, изолированный из мочи больного с трансплантацией почки, и JC.

Вирус JC был выделен из мозга человека, страдающего прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией — заболеванием, характеризующимся демиелинизацией белого вещества мозга и встречающийся у лиц с пониженным Т-клеточным иммунитетом. Этот вирус способен вызывать образование опухолей у обезьян, новорожденных хомячков.

Вакуолизирующий вирус SV-40 был обнаружен в культуре клеток почки макаки-резуса, в которой он не вызывал ни цитопатиче-

ского эффекта, ни трансформации. При заражении этим вирусом культуры клеток из почки зеленой мартышки он вызывал вакуолизацию и гибель клеток. SV-40 вызывает также развитие опухолей у хомяков, крыс и обезьян-мармозеток.

Вирус SV-40 не обладает онкогенным эффектом в отношении человека. Об этом свидетельствуют наблюдения за десятками миллионов лиц, которым в детстве (в первые годы массовых прививок против полиомиелита) был введен этот вирус, так как им были контаминированы культуры клеток почки макаки-резуса, на которых получали вакцину. Тщательное наблюдение за этим контингентом, а также за добровольцами из США, которые были инфицированы SV-40, показали, что вирус вызывает у человека бессимптомное носительство, стимулирует образование антител, но не вызывает онкогенного эффекта.

Семейство *Adenoviridae*. Некоторые аденовирусы человека, особенно серотипы 12, 18 и 31, индуцируют саркомы у новорожденных хомячков и трансформируют культуры клеток грызунов. Механизм онкогенеза аналогичен таковому у полиовирусов, за исключением того факта, что в непермиссивных клетках не вся ДНК вируса, а только 10% генома интегрируется в ДНК-клетки, экспрессируя при этом Т-антиген.

Данные о способности аденовирусов вызывать онкогенез у человека отсутствуют.

ВГВ вызывает развитие первичного рака печени. Опухоль развивается у хронических носителей вируса, у которых вирусная ДНК интегрирована в геном гепатоцита. Онкогенез связывают с возможностью интеграции вирусной ДНК в район сильного промотора, в результате чего начинаются синтез и накопление НВх-антигена, который обладает способностью связывать супрессор опухолевого роста p53.

Семейство *Poxviridae*. В состав семейства входят вирусы фибромы-миксомы кролика, вирус Ябы, вызывающий развитие опухолей у обезьян, и вирус контагиозного моллюска, патогенный для человека. Этот вирус вызывает образование эритематозных узелков, локализующихся на коже лица, шеи, век, половых органов. Болезнь передается при прямом и половом контакте.

Семейство *Herpesviridae*. Различные представители семейства вызывают лимфомы у обезьян, карциному почки лягушки (болезнь Люке), нейролимфому у цыплят (болезнь Марека).

Онкогенез у человека связан с вирусами герпеса человека типов 6 и 8 (ВГЧ-6 и ВГЧ-8) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ).

С ВЭБ связывают лимфому Беркитта — опухоль верхней челюсти, встречающаяся у детей и юношей в странах Африки, и карциному носоглотки, которая в основном поражает мужчин в некоторых районах Китая. В клетках этих опухолей обнаруживаются множественные копии интегрированного генома вируса. В ядрах пораженных клеток выявляется ядерный антиген ВЭБ. В крови больных вначале появляются антитела к капсидному антигену, а позже — к мембранному и ядерному антигенам ВЭБ.

ВГЧ-6 связывают с развитием *non-Hodgkin* лимфомы, а ВГЧ-8 — с саркомой Капоши.

17.5. Медленные вирусные инфекции и прионные болезни

Медленные вирусные инфекции характеризуются особыми признаками:

- необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы);
- своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС;
- медленным неуклонным прогрессированием заболевания;
- неизбежным летальным исходом.

Некоторые возбудители острых вирусных инфекций могут вызывать также и медленные вирусные инфекции. Например, вирус кори иногда вызывает ПСПЭ, а вирус краснухи — прогрессирующие врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит (табл. 17.4).

Типичную медленную вирусную инфекцию животных вызывает вирус висна/мэди, относящийся к ретровирусам. Он является возбудителем медленной вирусной инфекции и прогрессирующей пневмонии овец. Разрушается белое вещество головного мозга, развиваются параличи (висна — чахнуший); происходит хроническое воспаление легких и селезенки, поэтому название болезни «мэди», что означает одышка.

Таблица 17.4. Причины развития прионных болезней человека

Болезнь	Причина развития патологического процесса
Куру	Ритуальный каннибализм
Спорадическая болезнь Крейтцфельда–Якоба	Спонтанная конверсия нормального приона PrP^c в патологический PrP^{sc} или соматическая мутация
Ятрогенная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование внутримозговым электродом, пересадка твердой мозговой оболочки и др.
Наследственная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Мутации в гене PrP^c
Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование от животных с губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота (КРС, BSE)
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера	Мутации в гене PrP^c
Наследственная смертельная бессонница	Мутации в гене PrP^c
Спорадическая наследственная бессонница	Спонтанная конверсия PrP^c в PrP^{sc} или соматическая мутация

Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы — возбудители прионных инфекций. Прионные болезни — группа прогрессирующих нарушений ЦНС человека и животных. У людей нарушается функция ЦНС, наступают изменения личности, расстройства движений. Симптомы болезни обычно продолжаются от нескольких месяцев до нескольких лет, заканчиваясь летально. Ранее прионные инфекции рассматривались вместе с так называемыми возбудителями медленных вирусных инфекций.

Прионами заражаются *per os*. Некоторые агенты, вызывающие прионные болезни, накапливаются сначала в лимфоидных тканях. Прионы, попадая в мозг, накапливаются в нем в больших количествах, вызывая амилоидоз (внеклеточный диспротеиноз, характеризующийся отложением амилоида с развитием атрофии и склероза ткани) и астроцитоз (разрастание астроцитарной нейроглии, гиперпродукция глиальных волокон). Образуются фибриллы, агрегаты белка или амилоида и губкообразные изменения мозга (трансмиссивные губкообразные энцефалопатии). В резуль-

тате изменяется поведение, нарушается координация движений, развивается истощение со смертельным исходом. Иммуитет не формируется. Прионные болезни относятся к конформационным болезням, которые развиваются в результате неправильного сворачивания (нарушения правильной конформации) клеточного белка, необходимого для нормального функционирования организма.

Пути передачи прионов разнообразны:

- алиментарный путь — инфицированные продукты животного происхождения, пищевые добавки из сырых бычьих органов и др.;
- передача при гемотрансфузии, введении препаратов животного происхождения, пересадке органов и тканей, использовании инфицированных хирургических и стоматологических инструментов;
- передача через иммунобиологические препараты (известно заражение *PrP^{sc}* 1500 овец мозговой формолвакциной от больных овец).

Патологические прионы, попав в кишечник, транспортируются в кровь и лимфу. После периферической репликации в селезенке, аппендиксе, миндалинах и других лимфоидных тканях, они переносятся в мозг через периферические нервы (нейроинвазия). Возможно прямое проникновение прионов в мозг через гематоэнцефалический барьер. Ранее считалось, что ЦНС — единственная ткань, в которой накапливаются патологические прионы, однако появились исследования, изменившие данную гипотезу. Оказалось, что накопление *PrP^{sc}* в селезенке связано с увеличением и функционированием фолликулярных дендритных клеток.

Свойства прионов. *PrP^c* (*cellular prion protein*) — клеточная нормальная изоформа прионного белка с молекулярной массой 33–35 кД, детерминируется геном прионного белка (прионный ген — *PrNP* находится на 20-й хромосоме человека). Нормальный *PrP^c* появляется на поверхности клетки (заякорен в мембрану гликопротеином молекулы), чувствителен к протеазе. Он регулирует передачу нервных импульсов, суточные циклы, процессы окисления, участвует в метаболизме меди в ЦНС и в регуляции деления стволовых клеток костного мозга. Кроме этого *PrP^c* обнаружен в селезенке, лимфатических узлах, коже ЖКТ и фолликулярных дендритных клетках.

PrP^{sc} (*scrapie prion protein* — от названия прионной болезни овец: скрепи — *scrapie*) и др., например *PrP^{gid}* (при болезни Крейтц-

фельда—Якоба), — патологические измененные посттрансляционными модификациями изоформы прионного белка. Такие прионы устойчивы к протеолизу (протеаза К вызывает ограниченный протеолиз только до устойчивого к протеазе фрагмента с молекулярной массой 27–30 кД), излучениям, высокой температуре, формальдегиду, глутаральдегиду, β -пропиолактону; не вызывают воспаления и иммунного ответа. Отличаются способностью к агрегации в амилоидные фибриллы, гидрофобностью и вторичной структурой в результате повышенного содержания β -складочных структур. PrP^{Sc} накапливается в плазматических везикулах клетки.

Проплиферация патологических прионов. Превращение PrP^c в измененные формы (PrP^{Sc} и др.) происходит при нарушении кинетически контролируемого равновесия между ними. Процесс усиливается при возрастании количества патологического (PrP) или экзогенного приона. PrP^c является нормальным белком, заякоренным в мембрану клетки. PrP^{Sc} — глобулярный гидрофобный белок, образующий агрегаты с собой и с PrP^c на поверхности клетки: в результате PrP^c преобразуется в PrP^{Sc} и далее цикл продолжается. Патологическая форма PrP^{Sc} накапливается в нейронах, придавая клетке губкообразный вид.

Куру — прионная болезнь, ранее распространенная среди папуасов (в переводе означает дрожание или дрожь) в восточной части острова Новая Гвинея. Инфекционные свойства болезни доказал К. Гайдушек. Возбудитель передается пищевым путем в результате ритуального каннибализма — поедания недостаточно термически обработанного, инфицированного прионами мозга погибших соотечественников. В результате поражения ЦНС нарушаются движения, походка, появляются озноб, эйфория («хохочущая смерть»). Инкубационный период длится 5–30 лет. Через год больной погибает.

Болезнь Крейтцфельда—Якоба (БКЯ) — прионная болезнь, протекающая в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом через 4–5 мес болезни при классическом варианте БКЯ и через 13–14 мес при новом варианте БКЯ. Инкубационный период может достигать 20 лет. Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни:

- при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, например мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота;

- при трансплантации тканей, например роговицы глаза, переливании крови, применении гормонов и других биологических активных веществ животного происхождения, использовании кетгута, контаминированных или недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, прозекторских манипуляциях;
- при гиперпродукции PrP и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrP^c в PrP^{sc} .

Заболевание может также развиваться в результате мутации или вставки в области прионного гена. Распространен семейный характер болезни в результате генетической предрасположенности к БКЯ. При новом варианте БКЯ нарушения развиваются в более молодом возрасте (средний возраст 28 лет), в отличие от классического варианта (средний возраст 68 лет). При новом варианте БКЯ аномальный прионный протеин накапливается не только в ЦНС, но и в лимфоретикулярных тканях, в том числе в glandax.

Синдром Герстманна—Штреусслера—Шейнкера — наследственное прионное заболевание, протекающее с деменцией, гипотонией, нарушением глотания, дизартрией. Нередко носит семейный характер. Инкубационный период от 5 до 30 лет. Болезнь возникает в 50–60 лет, ее продолжительность колеблется от 5 до 13 лет.

Наследственная смертельная бессонница — аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующей бессонницей, симпатической гиперреактивностью (гипертензия, гипертермия, гипергидроз, тахикардия), тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями. Резко нарушается сон. Смерть происходит при прогрессировании сердечно-сосудистой недостаточности.

Скрепи (от англ. *scrape* — скрести) — прионная болезнь овец и коз (чесотка), протекающая с поражением ЦНС, прогрессирующим нарушением движений, сильным кожным зудом (чесоткой) и заканчивающаяся гибелью животного.

Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота — прионная болезнь крупного рогатого скота, характеризующаяся поражением ЦНС, нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного. Впервые эпидемия болезни вспыхнула в Великобритании. Она была связана с кормлением животных мясокостной мукой, содержащей патологические прионы. Инкубационный период колеблется от 1,5 до 15 лет. Наиболее инфицированы головной, спинной мозг и глазные яблоки животных.

Лабораторная диагностика. При диагностике отмечают губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутствие инфильтратов воспаления. Мозг окрашивают на амилоид. В цереброспинальной жидкости выявляют белковые маркеры прионных мозговых нарушений (с помощью ИФА, иммуноблоттинга с моноклональными антителами). Проводят генетический анализ прионного гена, ПЦР.

Профилактика. Для обезвреживания инструментов и объектов окружающей среды рекомендуются автоклавирование (при 134 °С 18 мин; при 121 °С 1 ч), сжигание, дополнительная обработка отбеливателем и однонормальным раствором *NaOH* на 1 ч. Для неспецифической профилактики введены ограничения на использование лекарственных препаратов животного происхождения и запрещено производство гормонов гипофиза животного происхождения. Ограничивают трансплантацию твердой мозговой оболочки. При работе с биологическими жидкостями больных используют резиновые перчатки.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к главе 17

- А. Отметьте свойства, характерные для вирусов герпеса:
1. Сложноорганизованные вирусы.
 2. Имеют плюс-РНК.
 3. Капсид построен по спиральному типу симметрии.
 4. Вызывают латентную инфекцию.
- Б. Вирусы оспы образуют:
1. Цитоплазматические включения.
 2. Внутриядерные включения.
 3. Бляшки на хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона.
 4. Вызывают образование симпласта в культуре клеток.
- В. Вирус Эпштейна–Барр вызывает:
1. Саркому Капоши.
 2. Инфекционный мононуклеоз.
 3. Опоясывающий лишай.
 4. Цитомегалию.
- Г. Арбовирусами являются отдельные представители семейств:
1. *Rhabdoviridae*.
 2. *Reoviridae*.
 3. *Flaviviridae*.
 4. *Bunyaviridae*.

- Д. К робовирусам относятся:
1. Вирус эпидемического паротита.
 2. Вирус лимфоцитарного хориоменингита.
 3. Вирус клещевого энцефалита.
 4. Вирус желтой лихорадки.
- Е. Маркерами острого гепатита В являются:
1. Анти-НВс-антитела.
 2. IgM анти-НВс-антитела.
 3. IgG анти-НВс-антитела.
 4. НВс-антиген.
- Ж. В культуре клеток размножаются с образованием цитопатического действия следующие представители семейства *Picornaviridae*:
1. Вирусы полиомиелита.
 2. Вирусы Коксаки А.
 3. Вирусы Коксаки В.
 4. Вирусы *ECHO*.
- З. Среди вирусов, передающихся фекально-оральным путем, отметьте те, которые вызывают системную инфекцию:
1. Вирус полиомиелита.
 2. Ротавирусы.
 3. Вирусы Коксаки А.
 4. Вирусы *ECHO*.
- И. Отметьте вирусы, которые передаются воздушно-капельным путем:
1. Вирус кори.
 2. Вирус гепатита А.
 3. Вирусы Коксаки В.
 4. Вирус краснухи.
- К. Отметьте вирусы, зараженными которыми опасно для беременных в отношении возникновения пороков у плода:
1. Вирус краснухи.
 2. Вирус кори.
 3. Цитомегаловирус.
 4. Вирус ветряной оспы.
- Л. Укажите ферменты, входящие в состав вириона ВИЧ:
1. Ревертаза.
 2. Протеаза.
 3. Нейраминидаза.
 4. Интеграза.

- М.** Назовите клетки, которые представляют резервуар ВИЧ в организме инфицированного этим вирусом:
1. Т-киллеры.
 2. Дендритные клетки.
 3. В-лимфоциты.
 4. Макрофаги.
- Н.** Отметьте группы препаратов, которые используются для лечения ВИЧ-инфицированных лиц:
1. Нуклеозидные ингибиторы ревертазы.
 2. Ненуклеозидные ингибиторы ревертазы.
 3. Ингибиторы тимидинкиназы.
 4. Ингибиторы интегразы.
- О.** Прионы являются возбудителями:
1. Медленной вирусной инфекции.
 2. Конформационных болезней.
 3. Вироидных инфекций.
 4. Микозов.
- П.** Отметьте типоспецифический антиген вируса гриппа:
1. Нуклеокапсидный.
 2. Гемагглютинин.
 3. Нейраминидаза.
 4. Главный неструктурный белок.
- Р.** Назовите антигены вируса гриппа, с которыми связано изменение подтипов в результате дрейфа и шифта, приводящее к возникновению новых эпидемий:
1. М-протеин.
 2. Гемагглютинин (Н).
 3. Нейраминидаза (N).
 4. Нуклеокапсид.
- С.** Отметьте вирусы, которые вызывают развитие опухолей у человека:
1. Вирус гепатита В.
 2. Вирусы папилломы человека.
 3. Вирус простого герпеса II типа.
 4. HTLV 1, 2.
- Т.** Обследование беременной на 3 мес беременности выявило у нее антитела к ВИЧ. Назовите вероятность рождения ВИЧ-инфицированного ребенка и срок точного установления наличия ВИЧ-инфекции у ребенка.

- У. Вирусы папилломы человека могут вызывать образование как злокачественных, так и доброкачественных опухолей. Назовите локализацию вирусного генома в доброкачественных образованиях. Объясните механизм канцерогенеза, вызываемого этими вирусами.
- Ф. Что такое арбовирусы?
1. Вирусы, образующие отдельное семейство.
 2. Вирусы, передающиеся кровососущими членистоногими насекомыми.
 3. Относятся к робовирусам.
 4. Экологическая группа вирусов.
- Х. К арбовирусам относятся.
1. Вирус клещевого энцефалита.
 2. Вирус краснухи.
 3. Вирус карельской лихорадки.
 4. Вирус хантаан.
- Ц. К особоопасным карантинным арбовирусным инфекциям относится.
1. Лихорадка Денге.
 2. Лихорадка долины Рифт-Валли.
 3. Лихорадка Скалистых гор.
 4. Желтая лихорадка.
- Ч. К хантанвирусным инфекциям относится.
1. Геморрагическая лихорадка Крым-Конго.
 2. Лихорадка долины Рифт-Валли.
 3. Японский энцефалит.
 4. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.
- Ш. Вирус краснухи вызывает.
1. Панэнцефалит.
 2. Острую респираторную инфекцию.
 3. Врожденную патологию.
 4. Острую кишечную инфекцию.
- Щ. Женщина со сроком беременности 12 нед, находясь в гостях около 2 нед назад, имела контакт с ребенком, больным краснухой. Гинеколог направил пациентку на исследование крови с целью обнаружения специфических антител к вирусу краснухи и их avidности. Поясните действия врача.

ЧАСТНАЯ МИКОЛОГИЯ

18.1. Возбудители поверхностных микозов

Поверхностные микозы (кератомикозы) вызывают кератомицеты — малоконтагиозные грибы, поражающие роговой слой эпидермиса и поверхность волоса. К ним относятся: *Piedraia hortae*, *Trichosporon beigelii*, *Hortaea werneckii*.

Malassezia furfur (ранее *Pityrosporum orbicularae*) и *M. globosa* — широко распространенные дрожжеподобные липофильные грибы, обитающие в норме на коже человека. Вызывают отрубевидный (пестрый, разноцветный) лишай, характеризующийся появлением на коже туловища, шее, руках розовато-желтых невоспалительных и гипопигментированных пятен. При соскабливании на пятнах появляются чешуйки, похожие на отруби. В чешуйках, обработанных 20% щелочью, выявляются короткие изогнутые гифы и дрожжеподобные почкующиеся клетки грибов. Их выращивают на средах, содержащих липидные компоненты и твин-80. Колонии лучше растут под слоем стерильного оливкового масла. Рост отмечается через неделю в виде сливкообразных беловато-кремовых колоний, состоящих из овальных, бутылкообразных почкующихся клеток размером 2×6 мкм. Лечение амфотерицином В, итраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом.

Hortaea werneckii (ранее *Exophiala werneckii*) вызывает черный лишай. На ладонях и подошвах появляются коричневые или черные пятна. Гриб встречается в тропиках. Растет в роговом слое эпидермиса в виде почкующихся клеток и фрагментов коричневых, ветвистых, септированных гиф. Образует меланин, растет на сахарных средах в виде коричневых, черных колоний. Колонии

состоят из дрожжеподобных клеток. В старых культурах преобладают мицелиальные формы и конидии. Выявление гриба проводится путем микроскопии мазка из клинического материала, обработанного гидроокисью калия. Лечение антимикотиками местного применения.

Piedraia hortae вызывает микоз волосистой части головы — черную пьедру (пьедриаз), встречающуюся в тропических регионах Южной Америки, Африки и Индонезии. На инфицированном волосе появляются плотные черные узелки диаметром 1 мм, состоящие из темно-бурых септированных, ветвящихся нитей толщиной 4–8 мкм и асков. Колонизация волоса, вплоть до внедрения гриба в кутикулу, происходит в результате полового размножения гриба (телеоморфа). Культуры, растущие на среде Сабуро, размножаются бесполом путем (анаморфа). Колонии мелкие темно-коричневые с бархатистыми краями. Они состоят из мицелия и хламидоспор. Назначают антимикотики местного применения.

Trichosporon beigeli вызывает белую пьедру (трихоспороз) — инфекцию стержней волос головы, усов, бороды. Заболевание чаще встречается в странах с тропическим климатом. Возбудитель — дрожжеподобный гриб, образующий зеленовато-желтый чехол из твердых узелков вокруг волоса и поражающий кутикулу волоса. Септированные гифы гриба толщиной 4 мкм фрагментируются с образованием овальных артроконидий. На питательной среде образуются кремовые и серые морщинистые колонии, состоящие из септированного мицелия, артроконидий, хламидоспор и бластоконидий. Лечение флуцитозином, препаратами азолового ряда; эффективны также удаление волос бритвой и соблюдение личной гигиены.

18.2. Возбудители эпидермофитий

Возбудителями эпидермофитий (эпидермомикозов, дерматофитий, дерматомикозов) являются дерматофиты, или дерматомицеты. Они вызывают трихофитию, микроспорию, фавус, эпидермофитию и другие поражения кожи, ногтей и волос. Дерматофиты подразделяют на три рода: *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, представители которых отличаются по способам споруляции (рис. 18.1).

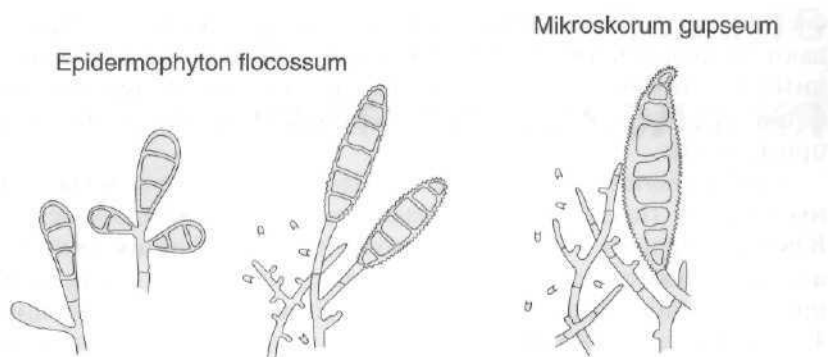


Рис. 18.1. Макроконидии и микроконидии грибов

Морфология и физиология. Дерматофиты имеют септированный мицелий с артроконидиями, хламидоспорами, макро- и микроконидиями (см. рис.18.1). У грибов рода *Epidermophyton* имеется множество гладких дубинкообразных макроконидий, а у представителей рода *Microsporum* — толстостенные, многоклеточные, веретенообразные с шипами микроконидии. Для грибов рода *Trichophyton* характерны крупные гладкие септированные макроконидии.

Грибы размножаются бесполом (анаморфы) или половым (телеоморфы) путем. Растут на среде Сабуро и др. Колонии (в зависимости от вида) разноцветные, мучнистые, зернистые, пушистые.

Резистентность. Грибы устойчивы к высушиванию и замораживанию. Трихофитоны сохраняются в волосах до 4–7 лет. Дерматофиты погибают при 100 °С через 10–20 мин. Чувствительны к действию УФ-лучей, растворов щелочи, формальдегида, йода.

Эпидемиология. Возбудители передаются при контакте с больным человеком или животным или при контакте с различными объектами окружающей среды (табл. 18.1, 18.2). Инфицирование возможно через предметы обихода (расчески, полотенца), а также в банях, душевых и бассейнах.

Таблица 18.1. Антропофильные дерматофиты

Вид дерматофитов	Вызываемый микоз
<i>Microsporum audouinii</i> , <i>M. ferrugineum</i>	Микроспория
<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>T. violaceum</i>	Трихофития
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития паховая, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития стоп, ногтей (онихомикоз)
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус

Таблица 18.2. Зоофильные дерматофиты

Вид дерматофитов	Природный резервуар	Микоз
<i>Microsporum canis</i>	Кошки, собаки, лошади	Микроспория
<i>Microsporum gallinae</i>	Домашняя птица	
<i>Microsporum nanum</i>	Свиньи	Трихофития
<i>Trichophyton verrucosum</i>	Крупный рогатый скот	
<i>Trichophyton equinum</i>	Лошади	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>mentagrophytes</i>	Грызуны	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>erinacei</i>	Ежи	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i>	Мышь	

Антропофильные дерматофиты передаются от человека человеку. Зоофильные дерматофиты передаются человеку от животных. Например, *Trichophyton verrucosum* передается от крупного рогатого скота (телячий лишай). Геофильные дерматофиты (*Microsporum cookei*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum cookei*, *Microsporum gypsum* — возбудители микроспории) обитают в почве и передаются при контакте с ней.

Патогенез и клиническая картина. Возбудители обитают на ороговевших субстратах (кератинофильные грибы). Развитию заболевания способствуют мелкие повреждения кожи, мацерация, ослабленный иммунитет, повышенная потливость, эндокринные нарушения и длительное применение антибиотиков. Дерматофиты

не проникают далее базальной мембраны эпидермиса. В различной степени поражаются кожа, волосы и ногти. Различают дерматомикоз туловища, конечностей (*tinea corporis*), лица (*tinea facialis*), стопы (*tinea pedis*), кисти (*tinea manus*), промежности (*tinea cruris*), области бороды (*tinea barbae*), волосистой части головы (*tinea capitis*), ногтей (*tinea unguium*, *онихомикоз*).

Пораженные грибами волосы обламываются; развиваются очаговое облысение, плешивость. Кожа шелушится, появляются везикулы, пустулы, трещины. Развивается зуд очагов поражения. Воспаление отсутствует или может быть в выраженной форме. При грибковых инфекциях ногтей (онихомикозах) изменяются цвет, прозрачность, толщина, поверхность, прочность и целостность ногтевой пластинки. Возбудителем онихомикоза может быть любой дерматофит, но чаще его вызывают *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton interdigitale*. Развитию микозов способствует снижение иммунитета. У людей, инфицированных грибами, появляются IgM-, IgG-, IgE-антитела, развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Микроскопируют соскобы с пораженной кожи, чешуйки, ногтевые пластинки, волосы, обработанные в течение 10–15 мин 10–15% раствором КОН. Препараты окрашивают метиленовым синим, гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией. Можно применять РИФ с помощью флюоресцирующих антител. При микроскопии выявляют нити мицелия, артроконидии, макро- и микроконидии, бластоспоры. Артроконидии рода *Trichophyton* могут располагаться параллельными цепочками снаружи волоса (эктотрикс) и внутри волоса (эндотрикс). Артроконидии рода *Microsporum* располагаются мозаично снаружи волоса. При фавусе внутри волоса обнаруживаются элементы гриба и пузырьки газа.

Делают посев на питательные среды — сусло-агар, Сабуро и др. Рост грибов изучается через 1–3 нед культивирования при 25 °С. Определяют антитела в сыворотке крови с помощью РСК, РНГА, РП, РИФ, ИФА. Ставят кожно-аллергические пробы с аллергенами из грибов. Биологическую пробу ставят на лабораторных животных (морские свинки, мыши и др.), заражая их в кожу, волосы и ногти.

Лечение. При дерматофитии волосистой части головы применяют флуконазол, итраконазол, гризеофульвин, тербинафин; при дерматофитии ногтей проводят системную (гризеофульвин, лами-

зил, низорал, дифлюкан) и местную противогрибковую терапию; при дерматофитии стоп применяют противогрибковые кремы и мази (ламизил, низорал, микоспор и др.) в сочетании при показаниях с системной терапией и антигистаминными средствами.

Профилактика. В эпидемических очагах проводят дезинфекцию. Необходимо соблюдать правила гигиены (гигиену кожи, использование только личной обуви и др.), выявлять и лечить больных, обследовать контактные лица.

18.2.1. Возбудители микроспории (род *Microsporum*)

Микроспория (синоним: стригущий лишай) — высококонтагиозное заболевание, в основном детей, вызываемое грибами рода *Microsporum*. Различают микроспорию волосистой части головы и микроспорию гладкой кожи. Поражается преимущественно волосистая часть головы (кожа, волосы), редко ногти. Вокруг волос образуются муфты или чехлы из мозаично расположенных спор (по типу «экто- и эндотрикс»). Источником заболевания могут служить люди, животные и почва.

Возбудитель зооантропонозной микроспории *M. canis* вызывает заболевание у кошек, собак и человека. Часто грибы бессимптомно находятся в шкуре животных. Инкубационный период составляет 5–7 дней. Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия, округлых хламидоспор и толстостенных многоклеточных веретенообразных макроконидий с шипами (см. рис. 18.1).

Возбудители антропонозной микроспории *M. audouinii*, *M. ferrugineum* поражают практически только человека. Инкубационный период составляет 4–6 нед. Чистая культура *M. audouinii* состоит из широкого (4–5 мкм) септированного мицелия, хламидоспор (диаметр около 30 мкм) и артроспор. Редко встречаются макро- и микроконидии. Чистая культура *M. ferrugineum* представлена ветвистым септированным мицелием, артроспорами и хламидоспорами.

Геофилы (*M. cookei*, *M. fulvum*, *M. nanum*) обитают в почве и передаются при контакте с ней. Например, *Microsporum gypsum* передается при обработке почвы голыми руками, вызывая микроспорию садоводов. *M. gypsum* вызывает гнойно-воспалительный процесс волосистой части головы (керion), заканчивающийся через 8 нед умеренным рубцеванием.

18.2.2. Возбудители трихофитии (род *Trichophyton*)

Трихофития (синоним: стригущий лишай) вызывается грибами рода *Trichophyton*. Различают антропонозную и зооантропонозную трихофитию.

Антропонозная (поверхностная) трихофития вызывается *T. tonsurans* и *T. violaceum*. Инкубационный период составляет 1 нед. Болеют только люди, чаще дети. Инфицирование происходит при тесном контакте с больным или через предметы обихода. Часто стали поражаться спортсмены-борцы в результате передачи *T. tonsurans* контактным путем (лишай туловища гладиаторов). Развиваются воспаление и шелушение центра овальных очагов кожи. Волосы поражаются по типу «эндотрикс» и надламываются у поверхности кожи. Чистая культура *T. tonsurans* представлена тонким (2–3 мкм) бесцветным, редко септированным мицелием, грушевидными микроконидиями, артроспорами, хламидоспорами и иногда макроконидиями. Чистая культура *T. violaceum* состоит из тонкого (3–4 мкм) извитого малосептированного мицелия, разнообразных хламидоспор. В старых культурах появляются артроспоры.

Зооантропонозная (инфильтративно-нагноительная) трихофития вызывается *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, который передается человеку от мышей и домашних животных. Поражается волосистая часть головы, борода, ногти, стопы. В коже развиваются абсцессы, гранулемы. Снаружи на волосе имеются артроконидии («эктотрикс»); волосы выпадают. Чистая культура гриба состоит из тонкого (2 мкм) септированного мицелия с штопорообразными гифами, а также из округлых микроконидий (2–4 мкм), удлиненных макроконидий (8×40 мкм) и хламидоспор.

T. verrucosum передается человеку от крупного рогатого скота, телят, лошадей, ослов, коз; вызывает поражение кожи, волос тела, головы и бороды. На открытых участках кожи появляются крупные очаги поражения с фестончатыми очертаниями. В волосе располагается по типу «эктотрикс». Чистая культура гриба состоит из септированного мицелия. Образуются каплевидные или удлиненные микроконидии, сферические макроконидии (40×5 мкм) в виде нити бус и многочисленные хламидоспоры.

18.2.3. Возбудитель фавуса (*Trichophyton schoenleinii*)

Фавус (синоним: парша) — редкое хроническое заболевание, главным образом детей, вызываемое *Trichophyton schoenleinii*. Антропоноз. Поражаются кожа, волосы и ногти. Образуются желтые зловонные корки (скутулы) со скоплениями спор и мицелия гриба, клеток эпидермиса и жира. В чешуйках наблюдается ветвящийся септированный мицелий с артрспорами. Внутри пораженного волоса обнаруживают пузырьки газа и элементы гриба: септированный мицелий, скопления спор (фавус-тип).

Чистая культура *T. schoenleinii* представлена септированным мицелием с утолщениями и ветвлениями («канделябры», «рога оленя»), а также артрспоровым мицелием, хламидоспорами и макроконидиями (8×50 мкм).

18.2.4. Возбудитель эпидермофитии паховой (*Epidermophyton floccosum*)

Эпидермофития паховая — микоз, вызываемый антропофильным грибом *Epidermophyton floccosum* (хлопьевидный эпидермофитон). Поражаются кожа паховых, подмышечных складок и голеней, реже — кожа межпальцевых складок и ногтевые пластинки стоп. В чешуйках кожи выявляются септированный ветвящийся мицелий, прямоугольные артрспоры, расположенные цепочками. В чистой культуре *E. floccosum* состоит из септированного желтоватого мицелия, крупных хламидоспор (20–30 мкм) и тупоконечных макроконидий, расположенных группами на концах гиф по 3–5 штук в виде пучков бананов. Паховый дерматомикоз могут также вызывать *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и грибы рода *Candida*.

18.2.5. Возбудитель руброфитии (*Trichophyton rubrum*)

Руброфития (рубромикоз) — распространенный хронически протекающий микоз кожи туловища и конечностей, ногтей и пушковых волос, вызванный красным трихофитом (*Trichophyton rubrum*). Антропоноз. Инфицирование происходит при контакте с больным человеком, носителем или через обувь и предметы от больных. В четко отграниченных очагах поражения кожи появляются мелкие розовые очаги, пузырьки, корочки. В чешуйках выявляются нити ветвящегося септированного мицелия, реже — артрспоры.

В чистой культуре *T. rubrum* видны септированные тонкие ветвистые нити мицелия, скопления грушевидных, овальных микроконидий а также удлиненные макроконидии (6×50 мкм). При старении культуры гриба появляются хламидоспоры.

18.2.6. Возбудитель эпидермофитии стоп (*Trichophyton interdigitale*)

Эпидермофития стоп вызывается грибом *Trichophyton interdigitale* (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*). Антропоноз. Поражаются ногтевые пластинки (онихомикозы) и кожа стоп (образование пузырьков, трещин, чешуек и эрозий). Волосы не поражаются. В соскобе ногтевых пластинок и в чешуйках кожи находятся мицелий и артроспоры. Чистая культура *T. interdigitale* состоит из тонкого ветвистого септированного мицелия с грушевидными микроконидиями (2–3 мкм), макроконидий (5×25 мкм) с перегородками из хламидоспор.

Поражения стоп могут также вызывать *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*.

18.3. Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов

Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов (табл. 18.3) находятся в почве, древесине или на отмирающих, гниющих растениях. Внедряясь в местах микротравмы кожи (повреждения занозой, шипом, внедрение других посторонних тел), они вовлекают в процесс глубокие слои дермы, подкожные ткани, мышцы и фасции. К подкожным микозам относятся споротрихоз, хромобластомикоз, феогифомикоз и эумикотическая мицетома.

Таблица 18.3. Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов

Возбудители	Микозы
<i>Sporothrix schenckii</i>	Споротрихоз
<i>Phialophora (Fonsecaea) compacta</i> , <i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Cladophialophora carrionii</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Rhinosporidium seeberi</i>	Хромобластомикоз

Окончание табл. 18.3

Возбудители	Микозы
<i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Madurella grisea</i> , <i>Phialophora cryanescens</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Acremonium (Cephalosporium) falciforme</i> , <i>Lepiosphaeria senegalensis</i> , <i>Curvularia spp.</i>	Мицетомы (мадуромикоз)
Главным образом виды <i>Exophiala</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Wangiella</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Exserohilum</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Phaeoannellomyces</i> , <i>Aureobasidium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Phoma</i>	Феогифомикоз

18.3.1. Возбудитель споротрихоза (*Sporothrix schenckii*)

Sporothrix schenckii вызывает споротрихоз (болезнь Шенка) — хроническую болезнь с локальным поражением кожи, подкожной клетчатки и лимфатических узлов; возможно поражение внутренних органов. Возбудитель впервые описал Шенк в 1898 г.

Морфология и физиология. *Sporothrix schenckii* является диморфным грибом. В организме больного он растет в дрожжевой (тканевой) форме, образуя сигарообразные, овальные клетки диаметром 2–10 мкм. Выявляются также астероидные тела (10–20 мкм). Астероидные тела образованы дрожжеподобными клетками и окружены лучеобразными радиально расположенными нитями-лучами. На питательной среде (глюкозный агар Сабуро, 18–30 °С) гриб образует складчатые белые или темные колонии, состоящие из тонкого септированного мицелия (мицелиальная форма) со скоплениями овальных конидий в виде цветков маргаритки. Встречаются также «сидячие» (на гифах) конидии более темного цвета. Конидии (споры) связаны с гифами-волосками, отсюда и название — *Sporothrix*.

Эпидемиология. В мицелиальной форме *S. schenckii* обитает в почве и на гниющем растительном материале; его находят в древесине, воде и воздухе. Распространен в тропиках и субтропиках. Чаще болеют лица, связанные с сельскохозяйственными работами. Возбудитель попадает в участки микроповреждений кожи контактным путем (болезнь работающих с розами). Возможны проник-

новение гриба через неповрежденную кожу или попадание его в легкие по аэрогенному механизму.

Патогенез и клиническая картина. На месте проникновения *S. schenckii* через поврежденную кожу образуются язва неправильной формы, узелки и абсцессы. Гриб распространяется лимфогенным путем. По ходу проксимальных лимфатических путей формируются узелки с последующим их изъязвлением. Наиболее распространенная форма болезни — лимфангический (лимфокожный) споротрихоз. Пораженные участки уплотнены и безболезненны. Узелковые поражения кожи могут появляться и при микобактериозах, вызываемых условно-патогенными микобактериями (*M. marinum* и др.).

Иногда происходит диссеминация возбудителя с развитием висцерального споротрихоза: поражаются легкие, костная система, органы брюшной полости и мозг. Возможно развитие и первичного легочного споротрихоза. При заболевании появляются антитела, развивается ГЗТ. Грибы уничтожаются нейтрофилами и макрофагами.

Микробиологическая диагностика. Исследуют выделения язв, микроабсцессов, кожи, пунктатов лимфатических узлов и тканей. Препараты окрашивают гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимзе, Граму—Вейгерту, акридиновым оранжевым. При микроскопическом исследовании мазка или биоптата из очага поражения выявляют дрожжеподобные клетки и астероидные тела гриба. Чистую культуру гриба в виде мицелиальной фазы выделяют путем культивирования на питательных средах при 22–25 °С в течение 7–10 дней (при 37 °С развивается дрожжевая форма гриба). При интестестулярном введении морским свинкам взвеси выращенного мицелия происходит его превращение в дрожжевую форму. В сыворотке крови больных иногда выявляют антитела в РА, РП, ИФА и др. Аллергическая проба ставится с аллергеном споротрихином.

Лечение. Локальные поражения лечат йодидом калия, системные — амфотерицином В, итраконазолом.

Профилактика не разработана.

18.3.2. Возбудители хромобластомикоза

Хромобластомикоз (хромомикоз) — хроническая гранулематозное воспаление с поражением кожи, подкожной клетчатки ног. Возбудителями хромобластомикоза являются многие грибы, вклю-

чая *Fonsecaea compacta*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Phialophora compacta*, *Cladophialophora carrionii*, *Exophiala jeanselmei*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Rhinosporidium seeberi*. Многие из них — диморфные грибы. Они относятся (наряду с возбудителями феогифомикозов и мицетомы) к демасиевым грибам, характеризующимся коричнево-черным оттенком колоний и клеточных стенок элементов гриба. Темный оттенок обусловлен наличием в них меланинов.

Морфология и физиология. Возбудители находятся в тканях и экссудатах в виде скоплений округлых делящихся клеток (диаметр 10 мкм). Грибы, выращенные на среде Сабуро, образуют пушистые колонии темно-коричневых тонов, состоящие из септированного мицелия и разного типа конидий.

Эпидемиология. Возбудители обитают в почве и на растениях, в гнилой древесине. Передаются контактным путем. Большой незаразен для окружающих. Заболевание чаще встречается в тропиках и субтропиках.

Патогенез и клиническая картина. Инфицирование происходит при попадании возбудителя в микротравмы кожи, причем чаще на ступнях и голени. В течение нескольких месяцев или лет на коже образуются бородавчатые узелки, появляются абсцессы и рубцовые изменения. Вокруг первичного поражения образуются выпуклые сателлитные изменения в виде цветной капусты. У больных преобладает клеточный иммунитет, развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. В патологическом материале, обработанном 15% раствором КОН, выявляются коричневые округлые клетки возбудителя размером 10–12 мкм, так называемые склеротии с перегородками. Исключение составляет *Exophiala jeanselmei*, отличающийся образованием септированных гиф, а также *Rhinosporidium seeberi*¹, образующий спорангии и спорангиоспоры.

При культивировании на агаре Сабуро при 20–25 °С возбудители хромобластомикоза образуют медленно растущие колонии (рост 5–30 дней), состоящие из черного септированного мицелия и разного типа конидий.

Лечение. Применяют итраконазол и 5-флуцитозин. Проводят также хирургическое удаление пораженных участков.

Профилактика не разработана.

¹ *Rhinosporidium seeberi* — возбудитель риноспориидоза — хронической гранулематозной болезни в Индии и Шри-Ланки, сопровождающейся образованием больших полипов и повреждением носа или конъюнктивы.

18.3.3. Возбудители феогифомикоза

Феогифомикоз — микоз (феомикотическая киста), вызванный множеством демасиевых (коричнево-пигментированных) грибов, образующих в тканях гифы (мицелий). Демасиевые грибы являются коричнево-пигментированными грибами, в отличие от недемасиевых грибов-гиалогифомицетов (гиалиновые — непигментированные гифомицеты), образующих мицелий, вызывающих гиалогифомикоз. Демасиевыми гифомицетами, вызывающими феогифомикоз, являются представители родов *Exophiala*, *Phialophora*, *Wangiella*, *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Cladophialophora*, *Phaeoannellomyces*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Phoma*. Феогифомикоз развивается после попадания из почвы демасиевых грибов в микроповреждения после попадания из почвы демасиевых грибов в микроповреждения кожи конечностей. Образуется безболезненная осумкованная масса, которая некротизируется, и развивается подкожный абсцесс. В тканях, гное обнаруживают коричневые дрожжелодобные клетки, псевдогифы и гифы. Эти грибы могут вызывать оппортунистические инфекции, в том числе синусит (например, виды *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Alternaria* у больных хроническим аллергическим ринитом или иммуносупрессией), и абсцесс мозга при иммунодефицитах после ингаляции конидий. Чаще поражения мозга вызывает нейротропный гриб *Cladophialophora bantiana*. При работе с этими грибами необходимо соблюдать особую осторожность.

Микробиологическая диагностика. В соскобах кожи, биоптатах тканей или мокроте, обработанных 10% раствором КОН, выявляются коричневые септированные гифы. Делают посева на питательные среды типа Сабуро — декстрозный агар, где вырастают оливко-черные колонии.

Лечение. Производят хирургическое удаление пораженных участков; назначают амфотерицин В, интраконазол, вориконазол.

18.3.4. Возбудители мицетомы

Мицетома (мадуромикоз, «мадурская стопа») — хронический гнойно-воспалительный процесс подкожной клетчатки и смежных тканей. Возбудителями мицетомы являются демасиевые грибы (эумикотическая мицетома) или актиномицеты (актиномицетома) родов *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces*, *Actinomadura*. Среди грибов встречаются *Pseudallescheria boydii*, *Acremonium* (*Cephalosporium*)

falciforme, *Madurella grisea*, *Phialophora cryanescens*, *Exophiala jeanselmei*, *Scedosporium apiospermum*, *Leptosphaeria senegalensis*.

Эпидемиология. Возбудители мицетомы обитают в почве и на растениях. Передаются контактным путем. Возможна также аэрогенная передача с поражением дыхательных путей. Мицетомы чаще встречается в тропиках и субтропиках.

Патогенез и клиническая картина. Инфицирование происходит через поврежденную кожу. Постепенно образуются папулы, глубинные узлы и абсцессы. Деструктивный процесс затрагивает фасции, мышцы и кости. Развивается фибринозная ткань. Чаще поражаются нижние конечности. Стопа отекает и деформируется.

Микробиологическая диагностика. В гное, биоптате, обработанном раствором КОН, выявляют характерные разноцветные зерна (диаметр 0,5–2 мкм), септированные гифы и хламидоспоры грибов. Гифы *Pseudallescheria boydii* трудно отличить от *Aspergillus*. При наличии актиномицетов видны друзы и ветвящиеся тонкие бактериальные нити. Половая стадия *P. boydii* сопровождается образованием клейстотеций (100–200 мкм), которые **разрываются и высвобождают бледно-коричневые эллиптические аскоспоры.**

Лечение. Применяют итраконазол. Возможна резекция пораженных тканей.

18.4. Возбудители системных, или глубоких, микозов

Кокцидиоидоз

Кокцидиоидоз — эндемичный системный микоз с преимущественным поражением дыхательных путей.

Морфология. *Coccidioides immitis* — диморфный гриб. При комнатной температуре (20–22 °С) и в естественных условиях растет в мицелиальной форме. Мицелий септирован, шириной 2–4 мкм, без микроконидий. По мере роста цитоплазма гриба концентрируется, мицелиальная трубка в области септ запустевает, затем клеточная стенка мицелия разрывается и мицелий распадается на артроспоры шириной 1,5–2,3 мкм и длиной 1,5–15 мкм. Фрагментация наблюдается на 10–12-е сутки культивирования.

Культуральные свойства. Нетребователен к питательным средам. На среде Сабуро при комнатной температуре образует разнообразные колонии белого, серого или коричневого цвета.

Биохимическая активность низкая.

Антигенная структура. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены HS, F (хитиназа), HL, которые можно определять с помощью иммунодиффузии в геле.

Факторы патогенности. Вирулентность обусловлена образованием артроспор. Снижение артроспорообразования у музейных штаммов сопровождается падением их вирулентности.

Экологическая ниша — почва эндемичных зон. Эндемичные зоны находятся в Западном полушарии между 40° северной и южной широты, а также 65 и 120° западной долготы на территории США (западные и юго-западные штаты), а также Центральной (Мексика, Гватемала, Гондурас) и Южной (Венесуэла, Парагвай, Аргентина) Америки. Гриб преимущественно выявляется в зоне пустынь и полупустынь, иногда встречается в тропических зонах и прибрежных лесах (Северная Калифорния). Почва является естественной средой обитания гриба.

Устойчивость в окружающей среде. Артроспоры высокоустойчивы к высушиванию.

Чувствительность к антибиотикам. Чувствительны к амфотерицину В, кетоконазолу, миконазолу, флуконазолу, интраконазолу.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов, особенно к солям тяжелых металлов.

Эпидемиология. Кокцидиоидоз — сапроноз. Источником возбудителя инфекции является почва эндемичных зон, в которой в течение влажного сезона года идет интенсивный рост гриба, а с наступлением сухого сезона мицелий распадается на артроспоры, являющиеся единственным инфицирующим элементом. Больной человек незаразен для окружающих.

Механизм передачи аэрогенный и контактный, путь передачи воздушно-пылевой. Любое соприкосновение с зараженной почвой в эндемичных зонах может привести к заражению.

Восприимчивость высокая. Для заражения достаточно аспирации 10 артроспор. Наибольшему риску заражения подвержены лица с различными иммунодефицитами.

Патогенез. После заражения артроспоры в организме хозяина трансформируются в тканевую форму — сферулу. Сферулы представляют собой округлые образования размером 20–90 мкм, реже 200 мкм с мощной двухконтурной клеточной стенкой шириной до

5 мкм. При разрыве клеточной стенки сферул содержащиеся в них эндоспоры распространяются по организму, что обеспечивает диссеминацию возбудителя и формирование вторичных очагов.

Вторичный кокцидиоидоз развивается у лиц с нарушенным клеточным иммунитетом. Т-клеточный иммунодефицит служит причиной развития тяжелой пневмонии с последующим распространением гриба по организму из первичного очага воспаления.

Иммунитет клеточный, основную роль играют Т-эффекторы, в том числе и Т-эффекторы ГЗТ, которые накапливаются на 2–3-й нед заболевания. Фагоцитоз незавершенный, фагоциты не способны защитить организм на стадии проникновения возбудителя. Антитела и комплемент не обеспечивают защиту организма против возбудителя. Наличие у больных антител при отрицательной ГЗТ на антигены гриба является плохим прогностическим признаком.

Клиническая картина неспецифическая и определяется характером пораженных грибами органов. Для вторичного генерализованного кокцидиоидоза характерны хроническое течение — ремиссии сменяются обострениями в течение десятилетий; наличие фистулезных ходов, открывающихся на поверхности тела, нередко удаленных от очага гнойного воспаления; наличие сферул в патологическом материале.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служат гной, мокрота, кровь, ликвор, биопсийный материал.

Микроскопическое исследование нативных и окрашенных по Мак-Манусу или Граму–Вельшу препаратов позволяет обнаружить тканевую фазу гриба — сферулу (шаровидные с двухконтурной оболочкой образования, наполненные мелкими округлыми эндоспорами). Несмотря на характерную морфологию сферулы, возможны артефакты: макрофаги, содержащие фагоцитированные минеральные частицы (пылевые клетки), а также скопления детрита гранулоцитов могут имитировать сферические структуры, трудноотличаемые 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 прорастает нитями мицелия, исходящими из эндоспор.

Микологическое исследование проводят с соблюдением особого режима. На плотных питательных средах кокцидиококки образуют при 37 °С колонии кожистой консистенции, растущие в субстрат, при 25 °С развивается мицелиальная форма гриба. Мицелий септирован, хламидоспоры крупные, расположены на концах и по бокам мицелия. Типичные артроспоры формируются на 10–12-й день инкубации.

Биологическое исследование проводят на хомяках и морских свинках (самцах). Заражение экспериментальных животных интрастестикалярно и интраперитонеально приводит к развитию тканевых форм гриба — сферул.

Для серологической диагностики используют РА, РП, РСК, РНГА, РИФ. РП становится положительной у 53% больных на 1-й нед и у 91% на 2–3-й нед заболевания. Четкие диагностические титры РСК отсутствуют, поэтому в целях диагностики определяют 4-кратную сероконверсию. Увеличение титра РСК свидетельствует о генерализации процесса.

Внутрикожная аллергическая проба с кокцидиоидином 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.

Лечение. При первичной инфекции применяют флуконазол, интраконазол, амфотерицин В, при вторичной генерализованной — кетоконазол, миконазол.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Для предупреждения заболевания следует избегать эндемичных зон лицам, у которых отсутствует клеточный иммунитет к антигенам возбудителя, а также больным с дефицитом Т-лимфоцитов. Для предупреждения внутрилабораторных заражений все манипуляции с подозрительными культурами производят после их заливки стерильным физиологическим раствором, что исключает распыление артроспор.

Адиаспиромикоз

Адиаспиромикоз (синоним: гагломикоз) — хронический микоз с преимущественным поражением легких.

Морфология. Возбудители адиаспиромикоза — *Emmonsia crescens* и *E. parva* — диморфные грибы. Мицелиальная форма этих грибов

идентична. Мицелий редко септированный, микроконидии размером 2–4 мкм, иногда 5–6 мкм формируются на конидиеносцах одиночно или короткими цепочками. Возможно прикрепление алейрий или их скоплений к мицелию без конидиеносцев. В организме развивается тканевая неделяющаяся форма гриба адиаспора. Адиаспоры *E. crescens* многоядерны, диаметром 700 мкм, а у *E. parva* одноядерны, диаметром 40 мкм.

Культуральные свойства. Нетребовательны к питательному субстрату, хорошо растут на простых питательных средах. Растут в широком интервале температуры — от 4 до 30 °С и широком диапазоне рН среды.

Экологическая ниша — почва. *E. parva* преобладает в засушливых зонах.

Устойчивость в окружающей среде высокая. Способность расти при низких температурах обеспечивает устранение конкурентного действия нормальной микрофлоры почвы.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Адиаспиромикоз — сапроноз. Источником возбудителя инфекции служит почва. Больной человек неопасен для окружающих, гибель инфицированных животных может приводить к формированию дополнительных очагов размножения грибов в почве. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-пылевой. Восприимчивость населения всеобщая.

Патогенез. В естественных условиях инфицирование осуществляется алейриями, которые из-за малых размеров способны проникать в дыхательную систему вплоть до альвеол. Вдыхаемые алейрии оседают в мелких бронхах и альвеолах, вызывая минимальную тканевую реакцию на инородное тело. Алейрии трансформируются в адиаспоры, которые, увеличиваясь в размерах, вызывают разрастание соединительной ткани. Тяжесть заболевания зависит от массивности обсеменения легких: выраженность фиброза обуславливает степень сердечно-легочной недостаточности. Кроме легких, возбудитель может проникать в поврежденные ткани при загрязнении ран почвой.

Иммунитет клеточный. Напряженность и длительность его не изучены.

Клиническая картина. При формировании единичных адиаспор (солитарный тип) инфекция протекает бессимптомно; массивное

попадание алейрий приводит к диссеминированным поражениям. Заболевание в таких случаях может протекать по типу бронхопневмонии неясной этиологии, туберкулеза, аллергического альвеолита, гемосидероза, ретикулеза, саркоидоза с явлениями легочной недостаточности и субфебрилитета. Патогномоничная симптоматика отсутствует.

Лабораторная диагностика. Проводят гистологическое и культуральное исследование биоптатов ткани.

Лечение. Применяют амфотерицин В.

Профилактика не разработана.

Гистоплазмоз

Гистоплазмоз — природно-очаговый глубокий микоз, характеризующийся преимущественным поражением дыхательных путей. Различают американский (*H. capsulatum*) и африканский (*H. duboisii*) гистоплазмоз, который регистрируется только на африканском континенте. Для последнего характерны поражения кожи, подкожной клетчатки и костей у сельских жителей, а также у лиц, контактирующих с почвой и пылью. Кроме человека, в природных условиях этим микозом болеют обезьяны бабуины.

Возбудители гистоплазмоза *Histoplasma capsulatum* и *H. duboisii*.

Морфология. Диморфные грибы. Мицелиальная фаза представлена септированным мицелием толщиной 1–5 мкм, микроконидиями сферической или грушевидной формы диаметром 1–6 мкм, бутристыми макроконидиями диаметром 10–25 мкм. При 35–37 °С растут в виде дрожжевых клеток, размеры которых составляют у *H. capsulatum* 1,5–2×3–3,5 мкм, а у *H. duboisii* — 15–20 мкм.

Культуральные свойства. Колонии дрожжеподобные блестящие, мягкой консистенции. Оптимальная температура роста 25–30 °С, pH 5,5–6,5, но возможен рост в широких интервалах pH — 5,0–10,0.

Биохимическая активность низкая.

Антигенная структура. *H. capsulatum* имеет общие антигены с *Blastomyces dermatitidis*. Имеет антиген дрожжевой и мицелиальной (гистоплазмин) фаз. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены h, m, которые можно определять с помощью иммунодиффузии в геле.

Факторы патогенности — микроконидии, гидролазы, полисахариды клеточной стенки.

Экологическая ниша. Естественной средой обитания является почва. Гриб хорошо вегетирует в почве, загрязненной пометом

птиц и летучих мышей, где он растет в виде мицелия. Экология *H. duboisii* изучена недостаточно, сообщения о выделении этого вида из почвы носят единичный характер.

Устойчивость в окружающей среде. Микроконидии обладают высокой устойчивостью во внешней среде, сохраняя жизнеспособность в сухой почве около 4 лет, в воде при 4 °С — около 600 дней.

Чувствительность к антибиотикам. Чувствительны к амфотерицину В и кетоконазолу.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Гистоплазмоз — сапроноз. Источником возбудителя инфекции для человека и животных служит почва эндемичных зон. Эндемичные зоны выявлены в Северной, Центральной, Южной Америке, странах Карибского бассейна, Южной Африке, Индии, Юго-Восточной Азии, Новой Зеландии и Австралии. Больные люди и животные незаразны для окружающих. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-пылевой. Восприимчивость населения всеобщая. При эпидемических вспышках обнаруживается контакт заболевших с землей.

Эпидемиология африканского гистоплазмоза изучена недостаточно.

Патогенез. Заражение происходит микроконидиями, которые трансформируются в организме в дрожжевые клетки.

Иммунитет клеточный. Напряженность и длительность его не изучены.

Клиническая картина зависит от иммунного статуса организма: острые формы наблюдаются у детей в силу особенностей их иммунной системы, хронические диссеминированные формы, как правило, развиваются на фоне недостаточности клеточного звена иммунитета. Проявления гистоплазмоза могут варьировать от острой легочной инфекции, завершающейся самопроизвольным выздоровлением, до хронического кавернозного гистоплазмоза и генерализации инфекции.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служит гной из язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, мокрота, кровь, моча, ликвор, пунктаты костного мозга, селезенки, печени, лимфатических узлов, подкожной клетчатки.

Для лабораторной диагностики используют микроскопический, микологический, биологический, серологический, аллергологический и гистологический методы. Работа с возбудителем проводится в лабораториях особо опасных инфекций.

Микроскопическое исследование гноя и экссудата позволяет выявлять гистоплазмы в гиперплазированных клетках системы мононуклеарных фагоцитов в виде овальных дрожжеподобных клеток размером 10–15 мкм, располагающихся внеклеточно или внутри моноцитов и макрофагов. Мазки окрашивают по Романовскому–Гимзе.

Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на среду Сабуро, сывороточный или кровяной агар, а также заражают куриные эмбрионы. Для стимуляции роста в среды добавляют тиамин, для подавления роста бактерий — пенициллин и стрептомицин. Часть посевов культивируют при 22–30 °С, а другую при 37 °С в течение 3 нед. Выделенную культуру идентифицируют по морфологическим признакам и результатам биопробы на мышцах. Выявление двухфазного гриба с характерной морфологией мицелиальной фазы (тонкий септированный мицелий, микроконидии и бугристые макроконидии) и дрожжевых колоний, состоящих из мелких клеток, позволяет идентифицировать *H. capsulatum*. Выделение лишь мицелиальной формы гриба требует доказательства его диморфизма. Трансформация достигается либо выращиванием мицелиальных элементов при 30–35 °С, либо внутрибрюшинным заражением мышей, которые на 2–6-й нед погибают, и во внутренних органах выявляются мелкие дрожжи.

Чистую культуру выделяют внутрибрюшинным заражением белых мышей или золотистых хомячков. Через месяц животных забивают, измельченную печень и селезенку засевают в среду Сабуро с глюкозой и выращивают возбудитель в течение 4 нед при 25, 30 и 37 °С.

Выделение культуры при первичном гистоплазмозе затруднено из-за минимальных изменений в легких, поэтому в таких случаях следует ориентироваться на результаты серологических реакций, из которых наиболее эффективны РП и РСК с гистоплазмином. РП, иммунодиффузия и латекс-агглютинация положительны на 2–5-й нед после заражения. Позднее выявляется положительная РСК, титры которой повышаются при генерализации инфекции.

Положительная внутрикожная проба с гистоплазмином (1:100) появляется на ранней стадии заболевания и сохраняется в течение

многих лет. Диагностическое значение имеет лишь переход ранее отрицательной реакции в положительную. Гистоплазминовая внутрикожная проба может стимулировать антителогенез, поэтому ее ставят после серологических исследований.

Для гистологического исследования препараты-срезы окрашивают 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.

Лечение. Препарат выбора — кетоконазол. При неясных и быстропрогрессирующих формах применяют амфотерицин В.

Профилактика. Специфические средства защиты не разработаны. Посещение эндемичных зон крайне опасно для лиц с иммунодефицитом, а также для больных лимфомой или болезнью Ходжкина.

Бластомикоз

Бластомикоз (синонимы: северо-американский бластомикоз, болезнь Джилкрайста) — хронический микоз, первично повреждающий легкие, склонный к гематогенной диссеминации у некоторых больных, приводящей к поражению кожи и подкожной клетчатки, костей и внутренних органов.

Морфология. *Blastomyces dermatitidis* — двухфазный гриб. Мицелиальная фаза образуется при 22–30 °С, мицелий ветвящийся, септированный, поперечный, размер около 3 мкм. Микроконидии округлые, овальные или грушевидные размером 2×10 мкм, прикрепляющиеся к боковым конидиеносцам. В большом количестве выявляются бугристые хламидоспоры, напоминающие макроконидии *H. capsulatum* и *H. duboisii*. При 37 °С и в пораженном организме гриб представлен дрожжевой фазой. Дрожжевые клетки крупные (10–20 мкм), многоядерные, несут единичные почки, прикрепляющиеся к материнской клетке широким основанием.

Культуральные свойства. Неприхотлив к питательному субстрату. При 25 °С растет с образованием гиалиновых (непигментированных) гиф с перегородками и округлыми или грушевидными конидиями, а при 37 °С образует крупные толстостенные дрожжевые клетки с почками, которые соединены с материнской клеткой широким основанием.

Биохимическая активность низкая.

Антигенная структура. Обладает общими антигенами с *H. capsulatum*. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантиген А, который можно определять с помощью иммунодиффузии в геле и ИФА. Для дрожжевой фазы описаны антигены А и В.

Факторы патогенности — микроконидии.

Экологическая ниша — почва эндемичных зон, охватывающих США (южные и южно-центральные штаты), Канаду (область Великих озер), Южную Америку и Африку.

Устойчивость в окружающей среде. В почве малоустойчив.

Чувствительность к антибиотикам. Чувствительны к амфотерицину В и кетоконазолу.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Источником возбудителя инфекции является почва эндемичных зон. Заболевания охотничьих собак подтверждают представление о наличии одних и тех же источников возбудителя для человека и животных. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-пылевой. Массивное попадание дрожжевых клеток ведет к внедрению возбудителя через слизистые оболочки. Восприимчивость населения всеобщая, большие незаразны для окружающих. Низкая заболеваемость объясняется малыми размерами участков вегетации гриба, что сводит к минимуму риск инфицирования.

Патогенез. Микроконидии попадают в легкие, где развиваются первичные очаги воспаления. Микроконидии трансформируются в дрожжевые клетки крупных размеров. На ранних стадиях заболевания очаги воспаления инфильтрированы гранулоцитами, которые затем замещаются эпителиоидными и гигантскими клетками. При формировании гранулемы выявляются участки нагноения и некроза, соседствующие с неповрежденными тканями. Выраженные процессы альтерации предопределяют массивность выделения гриба с патологическим материалом. Имеют место случаи первичного бластомикоза кожи, развившегося после травмы. Развитию микоза способствуют сахарный диабет, туберкулез, гемобластозы, иммуносупрессивные состояния; у таких лиц бластомикоз проявляет склонность к диссеминации. Диссеминированная (системная)

форма заболевания может развиться спустя несколько лет после первичного легочного поражения. В патологический процесс могут вовлекаться любые органы, но чаще поражаются кожа, кости, органы мужской мочеполовой системы, надпочечники.

Иммунитет клеточный. Напряженность и длительность его не изучены.

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется от нескольких недель до 4 мес. Заболевание может начинаться по типу респираторной инфекции с минимальной симптоматикой или же остро и сопровождаться внезапным повышением температуры, кашлем с выделением гнойной мокроты, миалгиями и артралгиями. Пневмония нередко заканчивается в течение 6–8 нед без лечения. В последующем у ряда таких больных развивается диссеминированный микоз. Распространенная пневмония нередко приводит к гибели больного, несмотря на своевременное лечение.

При кожной форме заболевания первичные очаги представлены узелками, из которых формируются язвы. Участки изъязвления с гнойным отделяемым чередуются с зонами рубцевания. Язвенные поражения могут охватывать слизистую оболочку ротовой полости, распространяясь на глотку и гортань.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служат гной из свищей и абсцессов, ликвор, мокрота, моча, пунктат лимфатических узлов.

Чаще всего применяют микроскопическое исследование патологического материала. В нативном препарате, осветленном щелочью, обнаруживают круглые или овальные крупные дрожжевые клетки с двухконтурной клеточной стенкой, которые образуют единичную почку с широким основанием.

Для выделения чистой культуры исследуемый материал сеют на среду Сабуро, сахарный агар, пивное сусло. Посевы инкубируют при 37 °С для получения дрожжевых клеток и при 25–30 °С для получения мицелиальной фазы. Трансформация дрожжевых клеток в мицелий достигается снижением температуры выращивания до 25–30 °С. Характерные морфологические элементы мицелиальной фазы наблюдают на 2–3 нед инкубации. В мазках из культуры гриба обнаруживают капсулу, широкий септированный мицелий с толстыми стенками. Конидии круглые, овальные или грушевидные. В старых культурах образуются хламидоспоры.

Биопробу ставят на белых мышах с последующим посевом пораженной ткани на питательные среды.

Для серологической диагностики применяют РСК, ИФА, РИА. Комплексы связывающие антитела в достаточных титрах выявляются на поздних стадиях заболевания.

Внутрикожные аллергические пробы ставят с аллергеном бластомицином.

Лечение. Препарат выбора — кетоконазол. При неясных и быстропрогрессирующих формах применяют амфотерицин В.

Профилактика не разработана.

Паракокцидиоидоз

Паракокцидиоидоз (синонимы: южно-американский бластомикоз, синдром Лутца—Спландоре—Алмейда) — хронический микоз, характеризующийся поражением легких, кожи, слизистых оболочек ротовой полости и носа, прогрессирующим течением с развитием диссеминированной формы заболевания. Возбудитель — *Paracoccidioides brasiliensis*.

Морфология. Диморфный гриб, формирующий при 37 °С дрожжевую фазу, а при 20–30 °С — мицелиальную. Дрожжевые клетки крупных размеров (10–60 мкм) с множественными почками диаметром 2–10 мкм. Мицелий гриба тонкий септированный, образует хламидоспоры. Микроконидии размером 2–3 мкм.

Культуральные свойства. Гриб неприхотлив к питательному субстрату, активно размножается в стерильной почве, частичках овощей, воде. На естественных субстратах (дрожжевом экстракте, почвенной вытяжке) наблюдается интенсивная споруляция. При 25 °С растет с образованием гиалиновых (непигментированных) гиф, а при 37 °С образует крупные сферические дрожжевые клетки с множеством почкующихся клеток, что придает данной структуре характерный вид «морского штурвала».

Биохимическая активность. При выращивании дрожжевых клеток в питательной среде накапливается фунгицидный метаболит, близкий по химической структуре фенолу и бензойной кислоте, вызывающий денатурацию белка.

Антигенная структура. При росте на жидкой среде в течение 3 сут мицелиальная форма продуцирует экзоантигены 1, 2, 3, которые можно определить с помощью иммунодиффузии в геле.

Экологическая ниша — почва эндемичных зон в Южной Америке, особенно в Бразилии, а также в Мексике и Коста-Рике.

Устойчивость в окружающей среде. Дрожжевая фаза малоустойчива во внешней среде. Мицелий устойчив к изменениям рН, температурным колебаниям, высушиванию. Очень чувствителен к антагонистическому действию нормальной микрофлоры окружающей среды.

Чувствительность к антибиотикам. Чувствительны к кетоконазолу, интраконазолу, амфотерицину В, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Источник возбудителя инфекции — почва эндемичных зон. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-пылевой. Восприимчивость населения неизвестна, среди заболевших преобладают сельские жители. Больные безопасны для окружающих.

Патогенез. Заражение происходит микроконидиями. Очаги поражения расположены на коже, слизистой оболочке ротовой полости, носа, в легких. Кожные поражения носят язвенный характер, в пределах которых чередуются участки нагноения и рубцевания. При диссеминации поражаются кости, надпочечники, печень, мозг, кожа и слизистые оболочки. У всех больных в воспалительный процесс вовлекается селезенка.

Иммунитет клеточный. Напряженность и длительность его не изучены.

Клиническая картина. Болеют только люди. На слизистой оболочке ротовой полости или носа образуются безболезненные язвы. Обычно очаги множественные, реже встречаются единичные пустулезные поражения или подкожные абсцессы. Язвенные поражения кожи и слизистых оболочек сопровождаются увеличением регионарных лимфатических узлов. Легочные поражения сопровождаются кашлем, болями в грудной клетке, образованием инфильтратов.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом служат гной, ликвор, мокрота, моча, пунктат лимфатических узлов.

При микроскопическом исследовании изучают нативные или окрашенные по Граму, Романовскому—Гимзе и другими методами мазки из исследуемого материала. Клетки гриба крупные, имеют круглую или эллипсоидную форму и толстые стенки. Материнская

клетка окружена мелкими дочерними почками, имеет вид короны. Аналогичные клетки выявляются и в тканевых срезах. Морфология дрожжевой фазы очень характерна, поэтому при выявлении таких клеток гриба диагноз не вызывает сомнений.

Для выделения чистой культуры материал засевают на питательные среды с углеводами, кровяной и сывороточный агар, которые инкубируют при 25–30 и 37 °С для получения соответственно мицелиальных и дрожжевых колоний. Возбудитель растет медленно, образуя через 3 нед колонии, напоминающие дрожжевые.

Биопробу ставят на мышах или морских свинках, заражая их внутрибрюшинно исследуемым материалом и выделяя чистую культуру из их внутренних органов.

При серологическом исследовании определяют антитела в сыворотке больных в РП, ИФА или РСК, особенно на поздних сроках болезни. Диагностическое значение имеют РП и РСК в титре 1:16 и более с параккокцидиоидином.

Аллергическая проба ставится с аллергеном из тканевой формы гриба.

Лечение. Препарат выбора — кетоконазол; применяют также амфотерицин В, а для длительного подавления — триметоприм/сульфаметоксазол.

Профилактика не разработана.

Криптококкоз

Криптококкоз (синонимы: торулез, европейский бластомикоз, болезнь Буссе—Бушке) — подострый или хронический диссеминированный микоз, наблюдаемый у лиц с выраженным иммунодефицитом.

Возбудитель — условно-патогенный дрожжеподобный гриб *Cryptococcus neoformans* (совершенная форма — *Filobasidiella neoformans*). Среди грибов рода *Cryptococcus* только два вида патогенны для человека и вызывают криптококкоз — *C. neoformans* (основной возбудитель) и *C. laurentii* (спорадические заболевания).

Морфология. Гриб 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 иногда превышает поперечник вегетативной клетки. Капсула состоит из кислого полисахарида, ее размеры находятся в прямой

зависимости от вирулентности штамма. Инвазивные формы представлены дрожжевыми клетками, окруженными большой капсулой, придающей им значительные размеры (до 25 мкм).

Культуральные свойства. Неприхотлив, хорошо растет на обычных средах (Сабуро, сусло-агар, МПА), оптимальной является слабкокислая или слабощелочная реакция среды. *C. neoformans* одинаково хорошо растет как при 25 °С, так и при 37 °С, в то время как сапрофитные криптококки не способны размножаться при 37° С. Образует типичные блестящие сочные колонии, опосредованные наличием полисахаридной капсулы. На агаре Сабуро может формировать блестящие кремово-коричневые колонии.

Биохимическая активность низкая.

Антигенная структура. По капсулярным полисахаридным антигенам выделяют 4 серовара: А, В, С и D. Среди возбудителей преобладают серовары А и D, серовары В и С вызывают спорадические поражения в тропиках и субтропиках.

Факторы патогенности — капсула, защищающая возбудитель от действия фагоцитов и гуморальных защитных факторов, неспецифически активирующая субпопуляцию Т-супрессоров и индуцирующая расщепление компонентов комплемента и сывороточных опсонинов. Возбудитель не образует токсинов. Как возможный фактор патогенности рассматривается фермент феноксидаза, секретируемый грибом.

Экологическая ниша — почва. Криптококки широко распространены в природе, наиболее часто их выделяют от людей, животных, из помета голубей, из почвы, с различных фруктов, ягод, овощей, листьев.

Устойчивость в окружающей среде — достаточно высокая; чувствительны к температурному воздействию.

Чувствительность к антибиотикам. Чувствительны к амфотерицину В и флуконазолу.

Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам. Чувствительны к действию обычно применяемых антисептиков и дезинфектантов.

Эпидемиология. Источник инфекции — почва. Гриб выделен из почвы, гнезд и помета голубей, фруктовых соков, молока, масла. Механизм передачи аэрогенный, путь передачи воздушно-пылевой. Из почвы, где гриб при недостатке влаги имеет малые размеры (2–3 мкм), с пылью он попадает в легкие. Первичные очаги пора-

жения локализованы в легких, хотя нельзя исключить возможность внедрения гриба в кожу и слизистые оболочки. Восприимчивость населения низкая и зависит от состояния клеточного иммунитета. Заболевания носят спорадический характер, среди заболевших большинство составляют мужчины. Описаны групповые заболевания, связанные с вдыханием инфицированной пыли при работе в старых строениях, загрязненных пометом голубей. Больной незаразен для окружающих. Основные состояния, предрасполагающие к развитию заболевания, — СПИД, лейкозы, болезнь Ходжкина, нарушения обменных процессов, состояния после трансплантации органов и длительного приема иммунодепрессантов.

Патогенез. Криптококки формируют первичный очаг воспаления в легких с вовлечением регионарных лимфатических узлов. В большинстве случаев процесс заканчивается спонтанным выздоровлением. Возможна диссеминация гриба из первичного очага в легких. Воспалительный ответ варьирует в зависимости от иммунного статуса пациента. Группу риска по диссеминированию образуют лица с нарушением функций Т-лимфоцитов. В элиминации возбудителя основную роль играют цитотоксические реакции.

Иммунитет клеточный, антитела и комплемент не обеспечивают резистентность организма против возбудителя. Наличие у больных антител при отрицательной ГЗТ к антигенам гриба является плохим прогностическим признаком. Как правило, у больного имеется клеточный иммунодефицит.

Клиническая картина. Основными клиническими проявлениями заболевания являются менингеальные поражения (до 80% криптококковых менингитов у больных СПИДом).

Первичный криптококкоз часто протекает бессимптомно либо его проявления незначительны и не требуют медицинской помощи. Случаи выявления первичных форм чрезвычайно редки. Значительно реже наблюдают первичные поражения кожи. Основной клинически диагностируемой формой заболевания является криптококковый менингит. Для поражений характерны медленное развитие и отсутствие специфических признаков в начальной стадии. Типичны перемежающиеся головные боли, интенсивность которых возрастает, головокружение, нарушения зрения, повышенная возбудимость. В динамике заболевания через недели или месяцы после начала наблюдаются нарушения сознания. Клиническая картина включает типичные признаки менингита — высокую тем-

пературу тела и ригидность затылочных мышц. Возможны эпилептоидные припадки, отек диска зрительного нерва и симптоматика поражения черепных нервов. Более чем у 50% больных наблюдаются остаточные неврологические расстройства.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота, гной, соскобы язв, цереброспинальная жидкость, моча, кости, биоптаты тканей.

В нативных препаратах возбудитель, окруженный слизистой желтоватой капсулой, имеет вид округлых или яйцевидных клеток размером $2 \times 5 - 10 \times 20$ мкм. Грибы легко обнаружить во влажных мазках ликвора, окрашенных тушью. Капсулу выявляют в тушевых или окрашенных по Бури-Гинсу препаратах. Гистологические препараты для выявления *C. neoformans* окрашивают муцикармином.

Для выделения чистой культуры исследуемый материал засевают на сахарный агар, среду Сабуро, пивное сусло с добавлением антибиотиков. Посевы инкубируют при 37°C , 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 гриба имеют темно-коричневую или бурую окраску. Идентификация *C. neoformans* проводится с учетом образования уреазы на среде Христеансена и неспособности усваивать лактозу и неорганический азот, вирулентности, роста при 37°C .

Биопробу ставят на мышах, которых внутрибрюшинно или интракраниально заражают кровью, осадком мочи или экссудатом от больного. Через 2–4 нед животных забивают, вскрывают и засевают на среды с антибиотиками гомогенат печени, селезенки и головного мозга. Выделенные культуры гриба идентифицируют по культуральным, морфологическим и ферментативным свойствам.

В сыворотке больных агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие 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. Абсолютное диагностическое значение имеет выявление в реакции латекс-агглютинации циркулирующего антигена, при этом титры реакции порой составляют 1:1280 и более.

Лечение. Применяют амфотерицин В и флуконазол.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана.

18.5. Возбудители оппортунистических микозов

Возбудителями оппортунистических микозов являются условно-патогенные грибы родов *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Candida* и др. Они вызывают заболевания у лиц с трансплантатами, на фоне сниженного иммунитета, нерациональной длительной антибиотикотерапии, гормонотерапии, использования инвазивных методов исследования. Находятся в почве, воде, воздухе, на гниющих растениях; некоторые входят в состав факультативной микрофлоры человека (например, грибы рода *Candida*).

18.5.1. Возбудители кандидоза (род *Candida*)

Грибы рода *Candida* вызывают поверхностный, инвазивный и другие формы кандидоза (кандидомикоза). Насчитывается около 200 видов грибов рода *Candida*. Таксономические взаимоотношения внутри рода недостаточно изучены. Часть представителей рода являются дейтеромицетами; половое размножение которых не установлено. Выявлены также телеоморфные роды, включающие представителей с половым способом размножения: *Clavispora*, *Debaryomyces*, *Issatchenkia*, *Kluyveromyces* и *Pichia*.

Клинически значимыми видами являются *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. catenulata*, *C. cifferrii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. kefyr* (ранее *C. pseudotropicalis*), *C. krusei*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae*, *C. norvegensis*, *C. parapsilosis*, *C. pulherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii*, *C. zeylanoides* и *C. glabrata*. Ведущее значение в развитии кандидоза имеет *C. albicans*, затем следуют *C. glabrata*, *C. tropicali* и *C. parapsilosis*.

Морфология и физиология. Грибы рода *Candida* состоят из овальных почкующихся дрожжевых клеток (4–8 мкм), псевдогиф и септированных гиф. Для *C. albicans* характерно образование ростовой трубки из бластоспоры (почки) при помещении их в сыворотку. Кроме этого *C. albicans* образует хламидоспоры — толстостенные двухконтурные крупные овальные споры. На простых питательных средах при 25–27 °С они образуют дрожжевые и псевдогифальные клетки. Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные с различными оттенками. В тканях кандиды растут в виде дрожжей и псевдогиф.

Эпидемиология. Кандиды являются частью нормальной микрофлоры млекопитающих и человека. Они обитают на растениях,

плодах, являясь частью нормальной микрофлоры, они могут вторгаться в ткань (эндогенная инфекция) и вызывать кандидоз у пациентов с ослабленной иммунной защитой. Реже возбудитель передается детям при рождении, при кормлении грудью. При передаче половым путем возможно развитие урогенитального кандидоза.

Патогенез и клиническая картина. Развитию кандидоза способствуют неправильное назначение антибиотиков, обменные и гормональные нарушения, иммунодефициты, повышенная влажность кожи, повреждения кожи и слизистых оболочек. Чаще кандидоз вызывается *C. albicans*, которая продуцирует протеазы и интегриноподобные молекулы для адгезии к экстрацеллюлярным матриксным белкам и другие факторы вирулентности. Кандиды могут вызывать висцеральный кандидоз различных органов, системный (диссеминированный или кандидасептицемию) кандидоз, поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи и ногтей, хронический (гранулематозный) кандидоз, аллергию на антигены кандид. Висцеральный кандидоз сопровождается 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).

При кандидозе рта на слизистых оболочках развивается острая псевдомембранозная форма болезни (так называемая молочница) с появлением белого творожистого налета, возможно развитие атрофии или гипертрофии, гиперкератоза сосочков языка. При кандидозе влагалища (вульвовагинит) появляются белые творожистые выделения, отек и эритема слизистых оболочек. Поражение кожи чаще развивается у новорожденных; на туловище и ягодицах наблюдаются мелкие узелки, папулы и пустулы. Возможны кандидная аллергия ЖКТ, аллергическое поражение органов зрения с развитием зуда век, блефароконъюнктивита.

Иммунитет. Преобладает клеточный иммунитет. В защите организма от кандид участвуют фагоциты-мононуклеары, нейтрофилы и эозинофилы, захватывающие элементы грибов. Развивается ГЗТ, формируются гранулемы с эпителиоидными и гигантскими клетками.

Микробиологическая диагностика. В мазках из клинического материала выявляют псевдомицелий (клетки соединены перетяж-

ками), мицелий с перегородками и почкующиеся бластоспоры. Посевы от больного проводят на агар Сабуро, сусло-агар и др. Колонии *C. albicans* беловато-кремовые, выпуклые, круглые. Грибы дифференцируют по морфологическим, биохимическим и физиологическим свойствам. Виды кандид отличают при росте на глюкокартофельном 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 этого у *C. albicans* выявляют хламидоспоры: участок посева на рисовом агаре покрывают стерильным покровным стеклом и после инкубации (при 25 °С в течение 2–5 дней) микроскопируют. Сахаромицеты, в отличие от *Candida spp.*, являются настоящими дрожжами и образуют аскоспоры, расположенные внутри клеток, окрашиваемые модифицированным методом по Цилю–Нильсену; сахаромицеты обычно не образуют псевдомицелия. Наличие кандидемии устанавливают при положительной гемокультуре с выделением из крови *Candida spp.* Кандидозная уроинфекция устанавливается при обнаружении более 10^5 колоний *Candida spp.* в 1 мл мочи. Можно также проводить серологическую диагностику (реакция агглютинации, РСК, РП, ИФА) и постановку кожно-аллергической пробы с кандидааллергеном.

Лечение. Применяют нистатин, леворин (для лечения местных поверхностных микозов, например орофарингеального), клотримазол, кетоконазол, каспофунгин, итраконазол, флуконазол (не действует на *C. krusei*, многие штаммы *C. glabrata*).

Профилактика. Необходимо соблюдать правила асептики, стерильности инвазивных процедур (катетеризация вен, мочевого пузыря, бронхоскопия и др.). Больным с выраженной нейтропенией назначают противокандидозные препараты для предупреждения развития системного кандидоза.

18.5.2. Возбудители зигомикоза

Зигомикозы (фикомикозы) вызываются зигомицетами, относящимися к низшим грибам с несептированными гифами (грибы родов *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor*, *Basidiobolus*, *Conidiobolus*, *Cunninghamella*, *Saksenaea* и др.).

Морфология и физиология. Зигомицеты состоят из гиф без перегородок. Размножение бесполое с образованием спорангиоспор и половое с образованием зигоспор. От спороносящих гиф — спорангиеносцев отходят округлые спорангии, содержащие спорангиоспоры. Зигоспоры формируются при половом процессе в результате слияния двух клеток, не дифференцированных на гаметы. Воздушный мицелий некоторых зигомицетов (*Rhizopus*) имеет дугообразно изогнутые гифы — «усы», или столоны. Мицелий прикрепляется к субстрату специальными ответвлениями — ризоидами.

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 corymbifera* формирует спорангии диаметром 40–60 мкм, содержащие бесцветные эллипсоидные, гладкие, реже шероховатые споры. Зигомицеты — аэробы. Они растут на простых питательных средах, среде Сабуро; оптимум роста при 22–37 °С.

Эпидемиология. Зигомицеты широко распространены в почве, воздухе, пище, на гниющих растениях, плодах. Споры грибов проникают в организм аэрогенным механизмом при вдыхании или при контакте с травмированными тканями ЖКТ (алиментарным путем) и кожи (контактным путем).

Патогенез и клиническая картина. Грибы вызывают микозы у лиц с ослабленным иммунитетом. Они вырабатывают липазы и протеазы, способствующие распространению в тканях грибов и их токсинов. У иммунодефицитных лиц грибы проникают в кровеносные сосуды, вызывая тромбоз. Известна молниеносная форма инфекции — риноцеребральный зигомикоз. Происходят ишемический некроз тканей и образование полиморфно-ядерного инфильтрата. Различают инвазивный легочный зигомикоз, а также желудочно-кишечную и кожную формы болезни. Поражаются также мозг, глаза и другие органы и ткани. У больных развивается клеточный иммунитет, сопровождаемый ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. При микроскопии мазков из патологического материала выявляют широкие неравномерной толщины несептированные гифы (септы встречаются редко). На питательных средах образуются серые, черно-серые, коричневые колонии. Антитела выявляют в ИФА, РП.

Лечение. Применяют амфотерицин В, новые триазоламы (позаконазол). Проводится хирургическая обработка очагов мукороза.

Профилактика. Внутрибольничное инфицирование предупреждается контролем стерильности медицинского оборудования и чистоты воздуха. Проводят санитарно-гигиенические мероприятия.

18.5.3. Возбудители аспергиллеза (род *Aspergillus*)

Аспергиллез вызывается плесневыми грибами рода *Aspergillus*.

Морфология и физиология. Аспергиллы представлены септированным ветвящимся мицелием. Размножаются в основном бесполом путем, образуя конидии черного, зеленого, желтого или белого цвета. Конидии отходят от одного или двух рядов клеток — стеригм (метул, фиалид), находящихся на вздутии споронесущей гифы (конидиеносца). Являясь строгими аэробами, они растут на средах Сабуро, Чапека и сусле-агаре при 24–37 °С. Через 2–4 дня на плотных средах вырастают белые пушистые колонии с последующей дополнительной окраской.

Эпидемиология. Аспергиллы находятся в почве, воде, воздухе и на гниющих растениях. Из 200 изученных видов аспергилл около 20 видов (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* и др.) вызывают заболевания у человека с ослабленным иммунитетом. Аспергиллы передаются при ингаляции конидий, реже — контактным путем. 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).

Патогенез и клиническая картина. У больных развиваются: инвазивный аспергиллез легких (обычно вызываемый *A. fumigatus*) с быстрым ростом аспергилл и тромбозом сосудов, аллергический бронхолегочный аспергиллез в виде астмы с эозинофилией и аллергического альвеолита, аспергиллома (аспергиллезная мицетома) — гранулема, обычно легких, в виде шарика из мицелия, окруженного плотной волокнистой стенкой. При иммунодефиците отмечается диссеминированный аспергиллез с поражением кожи, ЦНС, эндокарда, носовой полости, придаточных пазух носа.

Факторами патогенности грибов являются кислая фосфатаза, коллагеназа, протеаза, эластаза. Токсины аспергилл, например афлатоксины, обуславливают афлатоксикозы — отравления пищевой этиологии, связанные с накоплением в продуктах питания афла-

токсинов *A. flavus* и *A. parasiticus*. Афлатоксины вызывают цирроз печени, оказывают канцерогенное действие. В защите против грибов участвуют гранулоциты и макрофаги, переваривающие конидии. Развивается ГЗТ.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследований служат кожа, ногти, роговица, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода, мокрота, гной, кал, биоптаты тканей. В мазках (окрашенных по Граму, гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, в ШИК-реакции) выявляют септированный мицелий, цепочки конидий. Отдельные комочки мокроты переносят в каплю спирта с глицерином или в каплю 10% КОН и после наливаания покровным стеклом микроскопируют. Возможно культивирование возбудителя на питательных средах. Можно ставить кожно-аллергическую пробу, серологические реакции (РСК, РП, ИФА, РИА) и ПЦР.

Лечение проводят 5-флюцитозином, амфотерицином В (*A. terreus* устойчив), каспифунгином, итраконазолом и хирургическим удалением пораженных участков.

Профилактика. Проводятся санитарно-гигиенические мероприятия. Внутрибольничное инфицирование предупреждается контролем стерильности медицинского оборудования и чистоты воздуха.

18.5.4. Возбудители пенициллиоза (род *Penicillium*)

Пенициллиоз вызывается пенициллами — септированными плесневыми грибами рода *Penicillium*.

Морфология и физиология. Пенициллы образуют мицелий из септированных ветвящихся гиф. 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 грибов различны: у *P. crustaceum* кисточки двух-, трех- и многомутовчатые, у *P. chrysogenum* (ранее *P. notatum*) кисточки несимметричные, двух- и трехмутовчатые, у *P. expansum* (синоним: *P. glaucum*) кисточки одно- и многомутовчатые: *P. mycetomagenum* кисточки одно-, двух- и трехмутовчатые, а конидии более мелкие, чем у предыдущих, — диаметром до 2,2 мкм.

Эпидемиология. Пенициллы широко распространены в почве, воздухе, в складах для овощей и фруктов, на гниющих растениях. Заражение происходит аэрогенным механизмом при вдыхании пыли, содержащей элементы гриба.

Патогенез и клиническая картина. Пенициллы вызывают пенициллез у пациентов с ослабленным иммунитетом. Патогенез и клинические проявления сходны с аспергиллезом. Основной иммунитет клеточный. Развивается ГЗТ. В Юго-Восточной Азии *P. marneffeii* (возможный резервуар — бамбуковые крысы) вызывают заболевание, похожее на гистоплазмоз. Гриб обладает диморфизмом: при 25 °С формируется мицелий с красным пигментом, а при 37 °С и в инфицированной ткани — дрожжи.

Микробиологическая диагностика. В препаратах (кожа, ногти, рогавица, отделяемое пазух носа, наружного слухового прохода, мокрота, гной, кал, биоптаты тканей), окрашенных гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимзе, по Райту, выявляют длинные ветвящиеся септированные гифы и крупные округлые конидии. *P. marneffeii* имеет вид овальных клеток.

Лечение. Назначают амфотерицин В, итраконазол.

18.5.5. Возбудители фузариозов (род *Fusarium*)

Фузариоз вызывается септированными плесневыми грибами рода *Fusarium*.

Морфология и физиология. Грибы рода *Fusarium* образуют хорошо развитый мицелий белого, розового или красного цвета. Имеются микроконидии, макроконидии, редко хламидоспоры. Макроконидии многоклеточные веретеновидные-серповидные. Микроконидии овальные грушевидные. Растут на среде Чапека в виде пушистых колоний.

Патогенез и клиническая картина. Грибы широко распространены, особенно на растениях. У лиц с иммунодефицитом грибы могут поражать кожу, ногти, рогавицу и другие ткани (*F. moniliforme*, *F. dimerum*, *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. anthophilum*, *F. chlamydosporum*). Развиваются лихорадка, появляются высыпания. Очаги поражения локализируются в основном на конечностях.

При пониженных температурах на злаках развивается психрофильный гриб *F. sporotrichiella*, продуцирующий микотоксин. Употребление в пищу таких злаков, перезимовавших под снегом,

вызывает микотоксикоз (алиментарно-токсическую алейкию). Микотоксикозы вызываются также при употреблении изделий из зерна, пораженного *F. graminearum*: происходит отравление «пьяным хлебом» — поражение ЦНС с нарушением координации движений.

Микробиологическая диагностика. Исследуют ногти, кожу, подкожную клетчатку, роговицу, кровь, кончик постоянного катетера, рвотные массы, кал, биоптаты тканей. Выделяют грибы и определяют их токсины. Применяют РИФ. На питательных средах растут пушистые или ватообразные колонии белого цвета, которые по мере старения приобретают сиренево-синий, розово-красный, желтый или зеленый цвет. Грибы образуют мицелий, микро- и макроконидии. Старые культуры могут образовывать хламидоспоры. Иногда ставят ПЦР.

Лечение. Применяют амфотерицин В, новые триазолы (вориконазол или позаконазол).

18.5.6. Возбудитель пневмоцистоза (*Pneumocystis jiroveci*)

Пневмоцистоз (синоним: пневмоцистная пневмония) — болезнь, вызванная условно-патогенными грибами-пневмоцистами; характеризуется развитием пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом (недоношенность, врожденный или приобретенный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция). *Pneumocystis (carinii) jiroveci* относят к условно-патогенным дрожжеподобным грибам. Однако по морфологическим и другим свойствам, чувствительности к антимикробным препаратам они — типичные простейшие.

Морфология и физиология. Жизненный цикл пневмоцист включает образование трофозоитов, предцист, цист и внутрицистных телец. Трофозоит имеет овальную или амебоидную форму, размером 1,5–5 мкм. Он покрыт пелликулой и капсулой. Трофозоиты с помощью выростов пелликулы прикрепляются к пневмоцитам I порядка (в отличие от эндогенных стадий *Cryptosporidium*, которые в легких обитают в пневмоцитах II порядка). Округляясь, трофозоиты образуют утолщенную клеточную стенку, превращаясь в предцисту и цисту. Предцисты и цисты находятся в пенистом экссудате альвеол. Циста размером 4–8 мкм имеет толстую трехслойную стенку, которая интенсивно красится на полисахариды. Внутри цисты образуется розетка из 8 дочерних тел (спорозоитов). Эти внутрицистные тела имеют диаметр 1–2 мкм, мелкое ядро и

окружены двухслойной оболочкой. После выхода из цисты они превращаются во внеклеточные трофозоиты.

Эпидемиология и клиническая картина. Источником инфекции являются люди. Путь передачи воздушно-пылевой. Инкубационный период от 1 до 5 нед. Пневмоцистоз — оппортунистическая инфекция с поражением легких, ведущая СПИД-маркерная инфекция. Пневмоцистная пневмония протекает с одышкой, лихорадкой и сухим кашлем. Смерть наступает при дыхательной недостаточности. Но обычно это бессимптомная инфекция; свыше 70% здоровых людей имеют антитела к пневмоцистам. Большинство здоровых детей инфицируются грибом в 3–4-летнем возрасте.

Микробиологическая диагностика. Микроскопический метод включает микроскопию мазка из лаважной жидкости, биоптата, легочной ткани, мокроты, окрашенного по Романовскому–Гимзе: цитоплазма паразита голубого цвета, а ядро красно-фиолетового. К специальным методам окраски, выявляющим клеточную стенку пневмоцист, относят окраску толуидиновым синим и серебрением по Гомори–Грокотту.

Для диагностики применяют также РИФ, ИФА и ПЦР. Обнаружение IgM или нарастание уровня антител IgG в парных сыворотках свидетельствует об острой пневмоцистной инфекции.

Лечение. Применяют ко-тримоксазол, пентамидин, каспофунгин и комбинацию примахина с клиндамицином.

Профилактика сводится к предупреждению воздушно-пылевого инфицирования пневмоцистами и повышению иммунного статуса организма, особенно у ВИЧ-инфицированных.

18.6. Возбудители микотоксикозов

Микотоксикозы — пищевые отравления (интоксикации) людей и животных, вызываемые микотоксинами грибов, накопившихся при их росте на пищевых продуктах и пищевом сырье. Микотоксины продуцируются многими фитопатогенными и сапрофитными грибами, широко распространенными в почве и на растениях. Продуцируемые ими микотоксины накапливаются в сельскохозяйственных культурах и продуктах питания при неблагоприятных условиях их сбора, хранения и обработки.

Микотоксины могут накапливаться в продуктах животного происхождения (мясомолочные продукты, яйца), которые загрязня-

ются в результате скармливания сельскохозяйственным животным и домашним птицам кормов, содержащих микотоксины. Микотоксины могут присутствовать в кормах без видимого роста плесневых грибов. Отравление животных возможно при пастбище по стерне осенью или на полях с травой ранней весной после заморозков. Микотоксины устойчивы к действию факторов окружающей среды, в том числе к замораживанию, высокой температуре, высушиванию, воздействию УФ- и ионизирующего излучения. Наиболее актуальным микотоксикозом является афлатоксикоз.

Афлатоксикозы — заболевания, возникающие при употреблении продуктов питания, которые содержат токсины-метаболиты, так называемые афлатоксины, продуцируемые аспергиллами (*A. flavus*, *A. Parasiticus*, *A. oryzae*). Название «афлатоксины» образовано от *Aspergillus flavus toxins*. Они были открыты в 1960 г. как причина вспышки болезней неизвестного происхождения в Великобритании и других странах. Действующее начало — афлатоксины В1, В2, В2а, G1, G2, G2а, М1, М2, которые широко распространены в продуктах питания растительного происхождения, главным образом в зерновых. Они обнаружены также в арахисе, моркови, фасоли, какао, мясе, молоке, сыре, пиве; возможно накопление афлатоксинов в продуктах животного происхождения.

Афлатоксины не разрушаются при термической обработке. Они очень токсичны. Например, острое отравление животных, вызванное афлатоксином группы В, сопровождается быстрым течением заболевания и высокой летальностью. 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*), глутотоксин (*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*).

Одними из распространенных алиментарных микотоксикозов людей и животных являются фузариотоксикозы: споротрихиеллотоксикоз, фузариограминеаротоксикоз, фузарионивалетоксикоз. Возбудителями являются грибы рода *Fusarium*, продуцирующие токсины группы трихоцетенов, и др. К ним относятся дезоксиниваленол, зеараленон.

Споротрихеллотоксикоз (алиментарно-токсическая алейкия) — тяжелое заболевание, связанное с действием микотоксинов гриба *Fusarium sporotrichioides*, который развивается на зерновых культурах, перезимовавших под снегом, или при позднем сборе урожая зерновых. Отравление фузариозным зерном раньше называли септической ангиной из-за сходства заболевания с некротической ангиной. Название «алиментарно-токсическая алейкия» также обусловлено патогенезом заболевания. 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 ткани, некроз костного мозга, что ведет к нарушению кроветворения. К токсину гриба чувствительны многие домашние животные. Определить присутствие в продукте питания токсина *F. sporotrichioides* можно путем введения экстрактов продукта птицам, кошкам, морским свинкам и мышам.

Считают, что поражение так называемой уровской болезнью (болезнь Кашина–Бека) связано с употреблением зерна, зараженного разновидностью гриба рода *Fusarium* (*F. tricinctum*, *F. poere*, *F. sporotrichiella*). У больных возникает дистрофия костей скелета. Болезнь встречается в Восточном Забайкалье и вдоль селений по берегу реки Уров (отсюда и название болезни). Сходные нарушения были описаны и в других странах. Оказалось, что при переходе населения на употребление хлеба из зерна, привезенного из других районов страны, заболеваемость резко снижалась.

Фузариограминеаротоксикоз (синдром «пьяного хлеба») развивается после употребления выпеченных изделий из зерна, пораженного *Fusarium graminearum*, который продуцирует токсичные вещества, относящиеся к азотсодержащим глюкозидам, холинам и алкалоидам. Они воздействуют на ЦНС: возникают слабость, резкие головные боли, скованность походки, головокружение, рвота, диарея, боль в животе. Возможны анемия и психические расстройства. Зеараленон, продуцируемый *F. graminearum* в кормах (кукуруза, ячмень) для животных, вызывает у свиней и крупного рогатого скота вульвовагиниты, аборт и бесплодие.

Фузарионивалетоксикоз возникает при употреблении изделий из пшеницы, ячменя и риса, зараженных «красной плесенью» — грибами рода *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. nivale*, *F. avenaceum*). Эти грибы продуцируют ниваленон, фузаренон X — микотоксины

группы трихотеценов типа Б. Отравление вызывает рвоту, диарею, головные боли, конвульсии.

Сердечная форма синдрома бери-бери — заболевание, известное с 1700 г. в Японии, возникающее при употреблении в пищу желто-окрашенного («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.

Микотоксины, в частности патулин грибов рода *Penicillium* (*P. patulum*, *P. expansum*, *P. urticae*) и *Aspergillus* (*A. elevatus*, *A. terreus*), накопившись в ячменном солоде, проросшей пшенице и гнилых яблоках (сидр), вызывают нейротоксикоз, отек легких, рвоту, дерматит.

Стахиботриотоксикоз — тяжелое заболевание лошадей, реже рогатого скота и домашней птицы. Возникает вследствие скармливания животным кормов, содержащих токсин гриба *Stachybotrys alternans*. У людей контакт с зараженным кормом может приводить к развитию дерматитов или пневмокониозов.

Эрготизм (от франц. *ergol* — рожки) — давно известное заболевание, возникающее при употреблении злаковых (чаще рожь), пораженных рожками спорыньи — *Claviceps purpurea* и *Claviceps paspali*. Рожки спорыньи — это склероции грибов, похожие на семена злаков. Однако они крупнее и темнее зерен растений; имеют удлинненную и искривленную в виде рожка форму. Микотоксины спорыньи являются алкалоидами лизергиновой кислоты, клавиновыми алкалоидами (нейротоксическое действие).

Грибы поражают людей и животных. Токсины грибов переходят в молоко животных. Острая форма сопровождается высокой летальностью. У больных возникают симптомы острого гастроэнтерита и поражения ЦНС (парестезии, судороги). Хроническая форма характеризуется «ползанием мурашек» (особенно на конечностях), рвотой, желудочно-кишечными расстройствами. Различают три формы эрготизма: конвульсивную (токсические судороги мышц, чаще сгибателей, срок около 1 мес), гангренозную (через 10–20 дней на фоне отравления появляются некротические изменения периферических частей конечностей с сильными болями) и смешанную форму.

Микробиологическая диагностика. В исследуемом материале определяют грибы или их микотоксины. Применяют хроматографию, спектрофотометрию и биологические пробы на куриных эмбрионах, культурах клеток, крысятах, утятах и голубях.

Лечение симптоматическое. Проводят промывание желудка, очищение кишечника и другие мероприятия, направленные на детоксикацию организма.

Профилактика включает предупреждение заражения продуктов и кормов грибами и последующего их размножения, токсинообразования. Конечной целью профилактики является полное освобождение продуктов питания и кормов от микотоксинов. Разработаны нормативы содержания микотоксинов в продуктах питания.

ЧАСТНАЯ ПРОТОЗООЛОГИЯ

19.1. Саркодовые (амебы)

Большинство амеб (от греч. *amoibe* — изменение) обитают в окружающей среде, некоторые виды — в организме человека и животных. Амебы передвигаются с помощью изменяющихся выростов клетки — псевдоподий, а питаются бактериями и мелкими простейшими. Размножаются бесполом способом (делением надвое). Жизненный цикл включает стадию трофозои́та (растущая, подвижная клетка) и стадию цисты. Из трофозои́та образуется циста, устойчивая к внешним факторам. Попав в кишечник, она превращается в трофозои́т.

Различают патогенные и непатогенные амебы. К патогенным амебам относят дизентерийную амебу (*Entamoeba histolytica*) и свободноживущие патогенные амебы: акантамебы (род *Acanthamoeba*) и неглерии (род *Naegleria*). *Naegleria fowleri* является жгутиконосной амебой. Она вызывает амебный менингоэнцефалит. В толстой кишке человека обитают непатогенные амебы — кишечная амеба (*Entamoeba coli*), амеба Гартманна (*Entamoeba hartmanni*), йодамеба Бючли (*Iodamoeba buetschlii*) и др. Оказалось, что иногда эти амебы могут вызывать заболевания. Во рту часто обнаруживают ротовую амебу (*Entamoeba gingivalis*), особенно при заболеваниях полости рта.

19.1.1. Возбудитель амебиоза (*Entamoeba histolytica*)

Амебиоз — антропонозная болезнь, вызванная амебой *Entamoeba histolytica*, сопровождающаяся (в клинически выраженных случаях) язвенным поражением толстой кишки, частым жидким стулом, тенезмами и дегидратацией (амебная дизентерия), а также развитием абсцессов в различных органах. Возбудитель открыт в 1875 г. русским военным врачом Ф.А. Лешем.

Морфология. Различают три формы дизентерийной амебы: малую вегетативную, большую вегетативную и цистную (рис. 19.1). Малая вегетативная (просветная) форма *Entamoeba histolytica forma minuta* имеет размер 15–20 мкм, малоподвижна, обитает в просвете верхнего отдела толстой кишки как безвредный комменсал, питается бактериями и детритом. Большая вегетативная форма *Entamoeba histolytica forma magna* (патогенная, тканевая форма размером около 30 мкм) образуется из малой вегетативной формы, имеет псевдоподии, обладает толчкообразным поступательным движением, может фагоцитировать эритроциты. Обнаруживается в свежих испражнениях при амебиазе. Цистная форма (покоящаяся стадия) представлена цистой диаметром 9–16 мкм. Зрелая циста содержит 4 ядра (у непатогенной *Entamoeba coli* циста содержит 8 ядер).

Резистентность. Вегетативные формы возбудителя вне организма быстро погибают. Цисты сохраняются в фекалиях и воде при температуре 20 °С в течение 2 нед. В продуктах питания, на овощах и фруктах цисты сохраняются в течение нескольких дней. При кипячении они погибают.

Эпидемиология. Источник инфекции — человек, т.е. амебиаз является антропонозной болезнью. Механизм передачи амёб фекально-оральный, пути передачи алиментарный, водный и

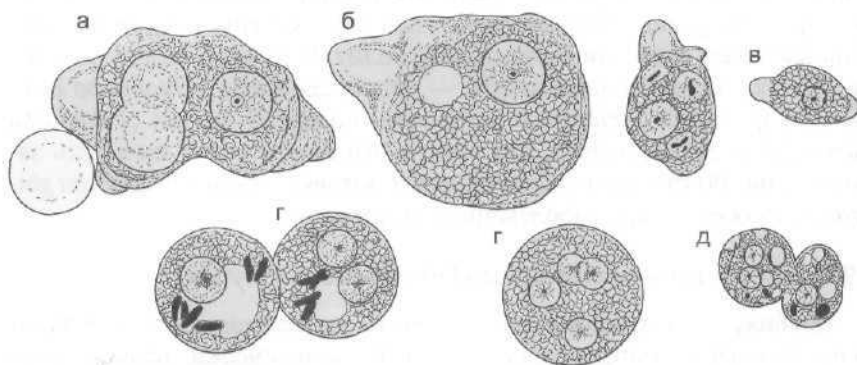


Рис. 19.1. Морфология амёб: а, б — трофозоиты *Entamoeba histolytica*, один из которых поглощает эритроциты; в — *Entamoeba hartmani* — трофозоит с пищевой вакуолью; г — цисты с 1, 2 и 4 ядрами; д — двуядерная (слева) и одноядерная (справа) прецисты *Entamoeba hartmani*

контактно-бытовой. Заражение происходит при занесении цист с продуктами питания, особенно овощами и фруктами, реже с водой, через предметы домашнего обихода. Распространению цист способствуют мухи и тараканы. Чаще болеют дети старше 5 лет. Наибольшая заболеваемость наблюдается в регионах тропического и субтропического климата.

Патогенез и клиническая картина. Из цист, попавших в кишечник, образуются просветные формы амieb, которые обитают в толстой кишке, не вызывая заболевания. Просветные формы ведут себя как комменсалы кишечника, питаются его содержимым, не оказывая вредного воздействия. Такой человек является здоровым носителем *E. histolytica*, выделяющим цисты. Широко распространено бессимптомное носительство *E. histolytica*. При снижении иммунитета организма просветные формы амieb внедряются в стенку кишки и размножаются в виде тканевых форм. Развивается кишечный амeбиаз, которому способствуют некоторые представители микрофлоры кишечника. Трофозоиты тканевой формы подвижны за счет формирования псевдоподий. Они проникают в стенку толстой кишки, вызывая коагуляционный некроз, способны фагоцитировать эритроциты (эритрофаги, гематофаги), могут обнаруживаться в свежeweделенных фекалиях человека. При некрозе образуются кратерообразные язвы с подрывными краями. Клинически кишечный амeбиаз проявляется в виде частого жидкого стула с кровью («малиновое желе»), сопровождающегося тенезмами, лихорадкой и дегидратацией. В фекалиях обнаруживаются гной и слизь, иногда с кровью.

Внекишечный амeбиаз развивается при проникновении амieb с током крови в печень, легкие, головной мозг и другие органы. Образуются единичные или множественные амeбные абсцессы размером от едва заметных глазом до 10 см в диаметре. Возможно развитие кожного амeбиоза: на коже перианальной области и промежности образуются эрозии и малоболезненные язвы.

Иммунитет при амeбиозе нестойкий. Антитела образуются только к тканевым формам *E. histolytica*. Активируется преимущественно клеточное звено иммунитета.

Микробиологическая диагностика. Основным методом является микроскопическое исследование испражнений больного, а также содержимого абсцессов внутренних органов. Мазки окрашивают раствором Люголя или гематоксилином. *E. histolytica* дифференцируют по цистам и трофозоидам от других кишечных простей-

ших типа *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. polecki*, *E. gingivalis*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba buetschlii* и др. Антитела к возбудителю выявляют в РНГА, ИФА, непрямой РИФ, РСК и др. Наиболее высокий титр антител в сыворотке крови выявляют при внекишечном амебиазе. Молекулярно-биологический метод (ПЦР) позволяет определять в фекалиях маркерные участки ДНК *E. histolytica*.

Лечение. Применяют метронидазол, тинидазол, мексаформ, осарсол, ятрен, дийодохин, делагил, дигидроэмитин и др.

Профилактика. Выявление и лечение цистовыделителей и носителей амев, а также проведение общесанитарных мероприятий.

19.2. Жгутиконосцы

К жгутиконосцам относятся лейшмании, трипаносомы, лямблии и трихомонады. Они имеют один или несколько жгутиков. У основания жгутика расположен блефаропласт, у некоторых простейших рядом имеется кинетопласт — ДНК-содержащий органоид митохондриального происхождения, способствующий движению жгутика.

19.2.1. Лейшмании (род *Leishmania*)

Лейшманиозы — протозойные болезни животных и человека, вызываемые лейшманиями и передающиеся москитами; поражаются внутренние органы (висцеральный лейшманиоз) или кожа и слизистые оболочки (кожный, кожно-слизистый лейшманиоз).

Возбудитель кожного лейшманиоза был открыт в 1897 г. русским врачом П.Ф. Боровским в Ташкенте, а возбудитель висцерального лейшманиоза в 1900 г. — У. Лейшманом и в 1903 г. Ш. Донованом независимо друг от друга.

Заболевание у людей вызывают свыше 20 видов лейшманий, инфицирующих млекопитающих: *L. donovani*-комплекс с 3 видами (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*); *L. mexicana*-комплекс с 3 главными видами (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venesuelensis*); *L. tropica*; *L. major*; *L. aethiopica*; подрод *Viannia* с 4 главными видами [*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) peruviana*]. Все виды лейшманий морфологически неразличимы. Их дифференцируют с помощью моноклональных антител или молекулярно-генетическими методами.

Характеристика возбудителей. Лейшмании — внутриклеточные паразиты, развивающиеся в макрофагах или клетках ретикулоэн-

дотелиальной системы. Размножаются простым делением. Имеют жгутиковый (промастиготный) и безжгутиковый (амастиготный) циклы бесполого развития.

В жгутиковом цикле паразиты развиваются на питательных средах или в кишечнике москита, зараженного при сосании крови больных людей или животных. В кишечнике москита амастиготы превращаются в промастиготы (рис. 19.2), размножаются продольным делением и на 6-е сутки накапливаются в глотке москита. Возбудитель имеет удлинненную веретенообразную форму (10–20×4 мкм). Протоплазма содержит ядро, цитоплазму, зерна волютина и кинетопласт. Жгутик, отходящий от заостренного конца, способствует перемещению лейшманий.

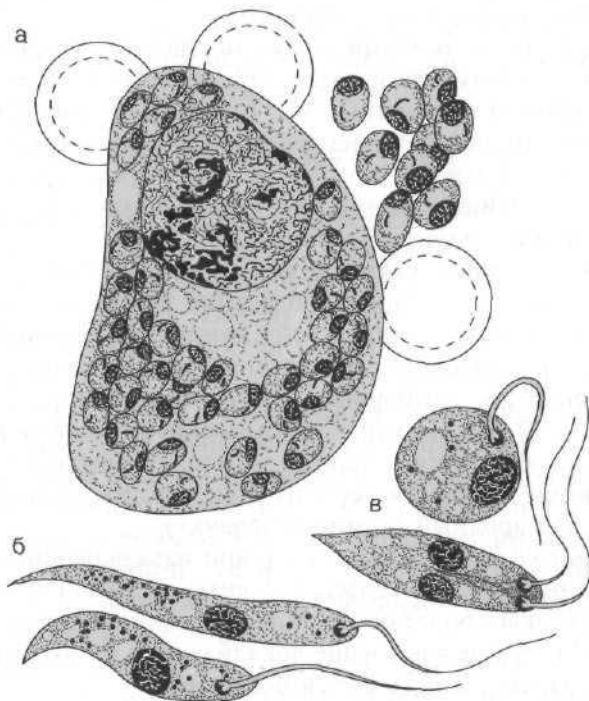


Рис. 19.2. *Leishmania dorovani*: а — большая ретикулоэндотелиальная клетка селезенки с амастиготами; б — промастиготы, наблюдаемые в москитах и при культивировании на питательной среде; в — делящиеся формы

Безжгутиковый цикл проходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, лимфатических узлов, в макрофагах инфицированного организма. Паразиты имеют округлую форму (2–5 мкм), без жгутиков; при окраске по Романовскому–Гимзе цитоплазма приобретает серовато-голубой цвет, а ядро и кинетопласт — красновато-фиолетовый.

Культивирование. Лейшмании культивируют на среде *NNN* (авторы — Николь, Нови, Нил), содержащей агар с дефибринированной кровью кролика. Их можно выращивать на хорион-аллантоисной оболочке куриного эмбриона, в культурах клеток или на белых мышках, хомяках и обезьянах.

Эпидемиология. Лейшманиозы распространены в странах теплого и тропического климата. Механизм передачи возбудителей трансмиссивный через укус москитов.

Основными источниками заражения являются: при кожном антропонозном лейшманиозе люди; при кожном зоонозном лейшманиозе песчанки и другие грызуны; при висцеральных лейшманиозах люди (при индийском висцеральном лейшманиозе) или собаки, шакалы, лисы, грызуны (при средиземноморско-среднеазиатском висцеральном лейшманиозе); при кожно-слизистом лейшманиозе грызуны, дикие и домашние животные.

Патогенез и клиническая картина. *Антропонозный кожный лейшманиоз* вызывает *L. tropica*. Заболевание имело различные названия: поздно изъязвляющийся лейшманиоз, городская форма, ашхабадская язва, «годовик». Заболевание чаще встречается в городах и характеризуется длительным инкубационным периодом — от 2–4 мес до 1–2 лет. На месте укуса москитом появляется бугорок, который увеличивается и через 3–4 мес изъязвляется. Язвы чаще располагаются на лице и верхних конечностях, рубцуясь к концу года (отсюда народный термин «годовик»).

Зоонозный кожный лейшманиоз (рано изъязвляющийся лейшманиоз, пендинская язва, сельская форма) вызывает *L. major*. Заболевание протекает более остро. Инкубационный период составляет 2–4 нед. Мокнущие язвы чаще локализируются на нижних конечностях. Продолжительность болезни 2–6 мес.

Индийский висцеральный лейшманиоз (антропонозный висцеральный лейшманиоз (кала-азар, черная болезнь)) вызывается лейшманиями комплекса *L. donovani*; встречается в основном в Европе, Азии и Южной Америке. Инкубационный период в среднем

5–9 мес. У больных поражаются селезенка, печень, лимфоузлы, костный мозг и пищеварительный тракт. Развиваются гипергаммаглобулинемия, дистрофия и некроз органов. Из-за поражения надпочечников кожа темнеет, на ней появляются высыпания — лейшманоиды.

Средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз (возбудитель *L. infantum*) имеет сходную клиническую картину, кроме изменений со стороны кожи, которая бледнеет. Инкубационный период от 1 мес до 1 года. Чаще болеют дети.

Бразильский кожно-слизистый лейшманиоз (эспундия) вызывает *L. braziliensis*; развивается гранулематозное и язвенное поражение кожи носа, слизистых оболочек рта и гортани. Инкубационный период от 2 нед до 3 мес. Изменяется форма носа (нос тапира). Встречается в основном в Центральной и Южной Америке, как и сходные болезни, вызываемые *L. mexicana* (мексиканский лейшманиоз), *L. peruviana* (перуанский лейшманиоз), *L. panamensis* (панамский лейшманиоз) и др.

Иммунитет. У переболевших людей остается стойкий пожизненный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Мазки из бугорков, содержащего язв или пунктатов из органов окрашивают по Романовскому–Гимзе. При микроскопии обнаруживаются внутриклеточно расположенные амастиготы. Чистую культуру возбудителя выделяют на среде *NNN*: инкубация посева 3 нед при комнатной температуре. Заражают также белых мышей, хомячков. Из серологических методов применяют РИФ, ИФА. Кожно-аллергический тест (тест Монтенегро) на ГЗТ к лейшманину (препарат из убитых промастигот) используют при эпидемиологических исследованиях лейшманиоза. Он положителен после 4–6 нед заболевания.

Лечение. При системном лечении назначают инъекции препаратов окиси 5-валентной сурьмы — стибоглоконат (пентостам). При кожном лейшманиозе местно применяют мази хлорпромазина, паромомицина или клотримазола.

Профилактика основана на уничтожении больных животных, борьбе с грызунами и москитами. Иммунопрофилактику кожного лейшманиоза осуществляли «прививкой» живой культуры *L. major*, однако высокая частота осложнений ограничивает ее применение. Этот способ «прививки» предложил русский паразитолог Е.И. Марциновский в начале XX века.

19.2.2. Трипаносомы (род *Trypanosoma*)

Трипаносомы вызывают трансмиссивные болезни — трипаносомозы. *Trypanosoma brucei gambiense* и *Trypanosoma brucei rhodesiense* (разновидности *T. brucei*) вызывают африканский трипаносомоз, или сонную болезнь, а *Trypanosoma cruzi* — американский трипаносомоз (болезнь Шагаса). Возбудители были открыты в 1902 г. Д. Датонем (*T. gambiense*), в 1909 г. Ш. Шагасом (*T. cruzi*) и в 1910 г. Г. Фантенем (*T. rhodesiense*).

Характеристика возбудителей. По размерам трипаносомы более крупные (1,5–3×15–30 мкм), чем лейшмании. Они имеют узкую продолговатую форму, жгутик и ундулирующую мембрану (рис. 19.3). Размножаются бесполом путем (продольное деление). Источником инфекции являются домашние и дикие животные, инфицированный человек. Переносчиками африканского трипаносомоза являются кровососущие мухи цеце, а болезни Шагаса — триатомовые клопы. Возбудители имеют различные стадии развития: амастиготы, эпимастиготы, трипомастиготы. *Амастиготы* имеют овальную форму и не имеют жгутика. Такая стадия характерна для *T. cruzi*, обитающей в мышцах и других тканевых клетках человека. *Эпимастиготы* растут в кишечнике переносчиков и на питательных средах. Жгутик отходит от середины удлиненной клетки (около ядра). *Трипомастиготы* находятся в крови животных и человека. Жгутик отходит от задней части удлиненной клетки. Ундулирующая мембрана резко выражена.

Патогенез и клиническая картина. Гамбийская форма *африканского трипаносомоза*, вызываемая *T. gambiense*, протекает хронически, а родезийская форма, вызываемая *T. rhodesiense*, является более острой и тяжелой формой болезни. В месте укуса переносчиком — мухой цеце — к концу недели развивается изъязвляющаяся



Рис. 19.3. Морфология трипаносом: а, б — трипомастиготы в крови; в — эпимастигота в кишечнике переносчиков

папула (трипаносомный шанкр), откуда размножающиеся паразиты попадают в кровь (паразитемия), где продолжают размножение. Возбудитель обнаруживается также в лимфатических узлах, цереброспинальной жидкости. Развиваются лихорадка, менингоэнцефалит, сонливость, утомляемость, истощение и нарушения внутренних органов, приводящие к смертельному исходу. Возможно бессимптомное носительство возбудителя. В случае *T. gambiense* человек является основным хозяином, а свиньи — дополнительным. Основными хозяевами *T. rhodesiense* являются антилопы, крупный рогатый скот, козы и овцы, реже — человек.

Американский трипаносомоз развивается через 1–3 нед после попадания *T. cruzi* в результате укуса триатомовыми клопами. Возбудитель передается через инфицированные фекалии клопов. В участке внедрения паразита образуется плотный инфильтрат темно-красного цвета. Паразит, попав в кровоток, циркулирует в виде трипомастиготы, которая, внедрившись в тканевую клетку, превращается в безжгутиковую форму — амастиготу, размножающуюся бинарным делением. Клетки, содержащие большое количество амастигот, разрываются, освобождая многочисленные трипомастиготы, которые вторгаются в другие клетки. Болезнь протекает остро или хронически.

У больных развиваются лимфаденит, миокардит, лихорадка. Поражаются ЖКТ, печень, селезенка, головной мозг. Характерен длительный латентный период, вплоть до нескольких десятилетий.

Иммунитет. В ответ на инвазию образуются в большом количестве IgM-антитела. В хронической фазе преобладают IgG-антитела. Трипаносомы способны образовывать новые антигенные варианты, изменяющие иммунный ответ. Развиваются аутоиммунные процессы.

Микробиологическая диагностика. Мазки из крови, пунктата шейных лимфатических узлов, цереброспинальной жидкости красят по Романовскому—Гимзе или по Райту. Для выделения возбудителя можно заражать белых мышей или крыс, а также делать посев на питательные среды с кровью. При серологическом методе с помощью ИФА, РСК или непрямой РИФ определяют IgM-антитела.

Лечение. Для лечения африканского трипаносомоза назначают сурамин или пентамидин, а при поражении ЦНС — меларсопрол.

Лечение американского трипаносомоза возможно только в острой фазе бензнидазолом или нифуртимоксом.

Профилактика неспецифическая. Ликвидируют места выплода переносчиков возбудителя, уничтожают инфицированных животных. Выявляют и лечат инфицированных лиц. Применяют репелленты и защитную одежду.

19.2.3. Лямблии, или жиардии (род *Lambliа*, или *Giardia*)

Лямблиоз (жиардиоз) — болезнь, вызванная *Lambliа intestinalis* (*Giardia lamblia*), протекающая в латентной или манифестной форме в виде дисфункции кишечника с явлениями энтерита. Возбудитель открыт Д.Ф. Лямблем в 1859 г. В 1915 г. он отнесен к роду *Giardia* в честь Жиара.

Характеристика возбудителя. Вегетативная клетка лямблий плоская грушевидной формы (5–10×9–20 мкм), содержит два ядра (рис. 19.4) и 4 пары жгутиков. Лямблии размножаются путем продольного деления. Они прикрепляются к эпителиоцитам кишечника с помощью присасывательного диска и за счет адгезии микровыростов плазмолеммы трофозои́та. Обитают лямблии в верхних отделах кишечника, а в менее благоприятных нижних отделах кишечника образуют овальные четырехядерные цисты (6–10×12–14 мкм), окруженные толстой двухконтурной оболочкой.

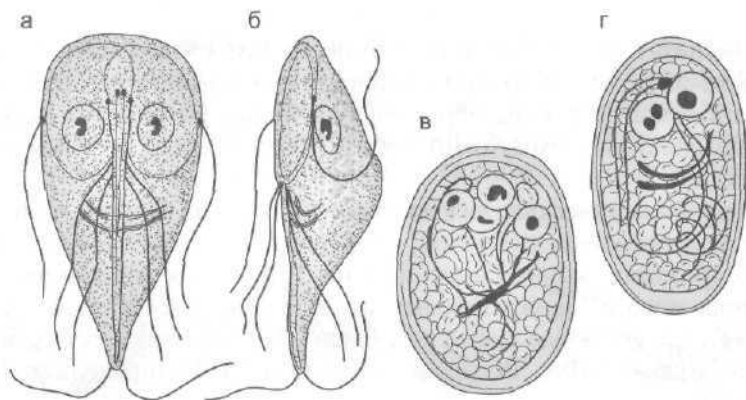


Рис. 19.4. *Giardia lamblia*. Вегетативные формы: а — спереди; б — сбоку; в, г — цисты

Резистентность. Цисты лямблий устойчивы к низким температурам и хлорированной воде. Мгновенно погибают при кипячении. В почве и воде они сохраняются более 2 мес.

Эпидемиология. Источником инфицирования цистами являются люди, реже собаки, крупный рогатый скот, бобры, ондатры, олени. Механизм заражения фекально-оральный: через загрязненную воду, пищу, руки и предметы обихода. Возможны водные вспышки диареи.

Патогенез и клиническая картина. Лямблии обитают в двенадцатиперстной и тощей кишке. Размножаясь в большом количестве, они блокируют слизистую оболочку, нарушая пристеночное пищеварение и моторику кишечника. Развитие лямблиоза зависит от степени резистентности организма. Лямблии могут вызывать диарею, энтероколиты и нарушения обмена веществ. Возможно развитие гастроэнтероколитического, холецистопанкреатического и астенического синдромов.

Микробиологическая диагностика. В мазках из кала выявляют цисты (окраска раствором Люголя). При диарее и дуоденальном зондировании в нативных препаратах обнаруживают вегетативные формы (трофозоиты). Типичным является их движение в виде падающего листа. Серологическим методом возможно определение нарастания титра антител в ИФА и непрямой РИФ.

Лечение. Применяют метронидазол, тинидазол, фуразолидон.

Профилактика сходна с таковой при амебиазе. Важно соблюдать правила личной гигиены.

19.2.4. Трихомонады (род *Trichomonas*)

Трихомоноз — антропонозная болезнь, вызываемая мочеполовой трихомонадой (*Trichomonas vaginalis*); сопровождается поражением мочеполовой системы. Другая трихомонада — кишечная — называется *Pentatrichomonas (Trichomonas) hominis*. Она вызывает у ослабленных лиц кишечный трихомоноз — антропоноз в виде колита и энтерита. Различают также ротовую трихомонаду (*T. tenax*), являющуюся комменсалом рта.

Характеристика возбудителя. *Trichomonas vaginalis* существует только как трофозоит, размножается делением. Цист не образует. Имеет грушевидную форму, размер 8–40×3–14 мкм. Пять жгутиков расположены на переднем конце клетки. Один из них соединен с

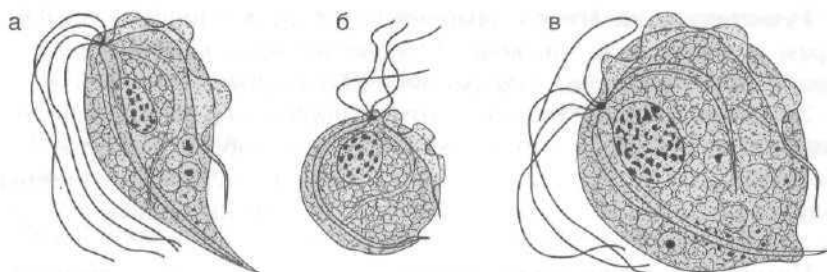


Рис. 19.5. *Trichomonas vaginalis*: а — нормальный трофозоит; б — округлая форма после деления; в — форма, наблюдаемая после окраски препарата

клеткой ундулирующей мембраной, доходящей до середины клетки. Через клетку проходит осевая нить (гиалиновый аксостиль), выходящая из заднего конца клетки в виде шипа (рис. 19.5). Цитостом (клеточный рот) имеет вид небольшой щели на передней части тела. Размножается продольным делением.

Резистентность. В окружающей среде быстро погибает, на губках и мочалках сохраняется 10–15 мин, а в слизи, сперме и моче — 24 ч.

Эпидемиология. Источником инвазии является человек. Заболевание передается половым путем, через родовые пути (младенцу), редко через предметы личной гигиены. Инкубационный период 7–10 дней, иногда 1 мес.

Патогенез и клиническая картина. *Trichomonas vaginalis*, прикрепляясь к слизистой оболочке, вызывает вагинит, уретрит, простатит. Воспалительный процесс сопровождается болью, зудом, гнойно-серозными выделениями. Возбудитель может фагоцитировать гонококки, хламидии и другие микробы, что осложняет патологический процесс. Часто трихомонада вызывает бессимптомную инфекцию.

Микробиологическая диагностика. Трихомонады выявляют микроскопическим методом в нативных и окрашенных мазках из свежей капли вагинальных выделений, отделяемого мочеиспускательного канала, секрета предстательной железы или осадка мочи. Мазки окрашивают метиленовым синим или по Романовскому–Гимзе. При фазово-контрастной или темнопольной микроскопии натив-

ных препаратов наблюдается подвижность трихомонад. Нативный препарат готовят на предметном стекле, смешивая отделяемое с каплей теплого изотонического раствора хлорида натрия. Мазки накрывают покровным стеклом и микроскопируют (увеличение $\times 400$). Трихомонады обладают характерными толчкообразными движениями ундулирующей мембраны и жгутиков. По размеру они более мелкие, чем клетки эпителия, но крупнее лейкоцитов. Могут встречаться крупные атипичные амебовидные формы трихомонад. Ведущим методом диагностики хронических форм заболевания является выращивание трихомонад на питательных средах, например СКДС (солевой раствор с гидролизатами казеина, дрожжей и с мальтозой). Помогает диагностике серологический метод с применением ИФА или непрямой РИФ. Ставят также ПЦР.

Лечение. Применяют орнидазол, ниморазол, метронидазол, тинидазол.

Профилактика, как при венерических заболеваниях. Профилактику у женщин можно проводить вакциной солкотривак, которую готовят из *Lactobacillus acidophilus*.

19.3. Споровики

Среди споровиков имеются кровяные паразиты (плазмодии малярии и бабезии), кишечные и тканевые паразиты (токсоплазмы, криптоспоридии, саркоцисты, изоспоры и циклоспоры).

19.3.1. Плазмодии малярии (род *Plasmodium*)

Малярия — антропонозная болезнь, вызываемая простейшими рода *Plasmodium*; сопровождается приступами лихорадки, анемией, увеличением печени и селезенки. У человека малярию вызывают 4 вида: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* и *Plasmodium falciparum*. Впервые возбудитель малярии (*P. malariae*) был обнаружен в 1880 г. французским врачом А. Лавраном.

Характеристика возбудителей. Жизненный цикл плазмодиев происходит со сменой хозяев: в комаре рода *Anopheles* (окончательный хозяин) осуществляется половое размножение, или спорогония (образование вытянутых клеток — спорозоитов), а в организме человека (промежуточный хозяин) происходит бесполое размножение — шизогония, точнее мерогония, при которой образуются мелкие клетки, называемые мерозоитами.

Спорозоиты, проникнув из слюнных желез комара в кровоток, быстро попадают в клетки печени (гепатоциты), где проходит первый этап размножения — *тканевая (экзоэритроцитарная) шизогония*. Она протекает бессимптомно. В гепатоцитах спорозоиты превращаются в тканевые трофозоиты (растущие клетки), которые переходят в стадию тканевых шизонтов (делящихся клеток). Тканевые шизонты делятся (меруляция) с образованием тканевых мерозоитов, поступающих в кровь. Из одного спорозоита образуется 2000–40 000 тканевых мерозоитов (микромерозоитов). Мерозоиты попадают в кровь и внедряются с помощью эндоцитоза в эритроциты, в которых совершается несколько циклов *эритроцитарной шизогонии*. Из мерозоита в эритроците развиваются трофозоит — растущая форма паразита: кольцевидный юный трофозоит, полувзрослый, взрослый трофозоит. Они содержат желтовато-коричневые гранулы, образующиеся из гемоглобина эритроцитов. Взрослый трофозоит превращается в многоядерный шизонт, из которого образуются от 6 до 24 мерозоитов (в зависимости от вида плазмодия), внедряющихся затем в другие эритроциты. Этот процесс повторяется многократно.

Продолжительность цикла развития в эритроцитах у *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* составляет 48 ч, у *P. malariae* — 72 ч. В некоторых эритроцитах мерозоиты дают также начало образованию половых незрелых форм — мужских и женских гамет (гамонтов, гаметоцитов). Гаметы имеют овальную форму, кроме бананообразных гамет *P. falciparum*. С началом эритроцитарной шизогонии размножение возбудителей в печени прекращается, кроме *P. vivax* и *P. ovale*, у которых часть спорозоитов (дремлющие, так называемые гипнозоиты, или брадизоиты) остается в гепатоцитах на недели или месяцы, что обуславливает появление поздних, отдаленных рецидивов болезни. При укусе больного малярией самкой комара в ее желудок вместе с кровью попадают незрелые половые формы возбудителя. В комаре начинается гаметогония. Гамонты созревают и оплодотворяются, образуя зиготу, превращающуюся в удлинненную подвижную форму — оокинету. Оокинета проникает через стенку желудка и образует на наружной поверхности желудка ооцисту, в которой завершается спорогония с образованием до 10 000 спорозоитов. Часть спорозоитов (2%) затем попадает с током гемолимфы в слюнные железы переносчика. Различные виды возбудителя вызывают болезнь с отличающимися клинической картиной и морфологическими изменениями в мазках крови.

P. vivax — возбудитель трехдневной малярии, открыт в 1890 г. В. Грасси и Р. Фелетти. При окраске мазка из крови по Романовскому—Гимзе трофозоит в эритроците имеет форму кольца — крупная вакуоль в центре, окаймленная голубой цитоплазмой с рубиново-красным ядром (кольцевидный трофозоит). Иногда в эритроците встречаются 2—3 кольца. Полувзрослый трофозоит имеет в эритроците форму амёбы с псевдоподиями, подвижен (*vivax* — живой). Пораженные эритроциты увеличены, в них выявляется многочисленная мелкая кирпично-красная зернистость (зерна Шюффнера). В стадии деления паразита образуется 12—24 мерозоида. На 3—4 день болезни в крови больных появляются гамонты.

P. ovale — возбудитель малярии типа трехдневной, открыт в 1922 г. Ж. Стивенсоном. По своему развитию *P. vivax* и *P. ovale* сходны. Паразит в стадии кольца в эритроците имеет более крупное ядро, чем *P. vivax*. В эритроците выявляется крупная зернистость (зерна Джеймса). Инфицированные эритроциты увеличены, часть пораженных эритроцитов имеет овальную форму. Паразит делится на 6—12 мерозоитов.

P. malariae — возбудитель четырехдневной малярии открыт в 1880 г. А. Лавраном. В эритроците выявляется один трофозоит в стадии кольца. Полувзрослый трофозоит внутри эритроцита, в отличие от других видов, имеет лентовидную форму. Паразит делится на 6—12 мерозоитов, располагающихся упорядоченно вокруг пигмента, обычно в виде розетки.

P. falciparum — возбудитель тропической малярии, открыт в 1897 г. У. Уэлчем. В крови появляется большое количество паразитов (до 500 тыс. в 1 мкл крови). Характерным для него является наличие юных форм паразита в виде мелких колец в эритроците, часто по 2—3 в одной клетке. В пораженных эритроцитах выявляются единичные крупные розово-фиолетовые пятна (Мауэра). В периферической крови выявляются только кольцевидные трофозоиты и гамонты в виде полулуний; другие формы трофозоитов находятся в эритроцитах капилляров.

Эпидемиология. Источником инфекции является человек (больной или паразитоноситель). Основной механизм заражения трансмиссивный через укус самки комаров рода *Anopheles*. Возможен парентеральный путь передачи при гемотрансфузии и использовании необеззараженных медицинских инструментов. Восприимчи-

вость людей высокая. Малярией болеют сотни миллионов людей, живущих в странах тропического и субтропического климата: в тропиках основной возбудитель — *P. falciparum*; спорадически — *P. ovale*; в регионах умеренного климата малярию чаще вызывает *P. vivax*, реже — *P. malariae*. Очаги малярии имеются в южных регионах России.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период при малярии колеблется от недели до года (при трехдневной малярии до 20 мес) и заканчивается с момента появления паразитов в крови. Клинические проявления связаны с эритроцитарной шизогонией. Малярии свойственно приступообразное течение: озноб с сильной головной болью сменяется подъемом температуры до 39–40 °С и выше, после чего происходит быстрое снижение температуры с обильным потоотделением и выраженной слабостью. Приступы могут быть ежедневными или повторяться через 1–2 дня и приводить при длительном течении к поражению печени, селезенки и почек. Приступ малярии вызван выбросом пирогенных веществ из разрушенных эритроцитов, мерозоитов и продуктов их метаболизма. Длительность течения нелеченой трехдневной малярии может достигать 3 лет, а тропической малярии — до 1,5 лет. У больных, особенно нелеченных, могут развиваться рецидивы. Эритроцитарные рецидивы возникают в результате усиленного размножения сохранившихся эритроцитарных форм паразитов. Экзоэритроцитарные рецидивы связаны с активацией в печени дремлющих тканевых форм паразита, называемых гипнозоитами. Эти рецидивы могут быть только при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*.

Наиболее тяжело протекает тропическая малярия, при которой плазмодии *P. falciparum* размножаются в эритроцитах (любого возраста) мелких сосудов внутренних органов, вызывая внутрисосудистый гемолиз, закупорку капилляров, гемоглобинурийную лихорадку. Этот процесс усиливается в результате иммунопатологического гемолиза неинфицированных эритроцитов. Нарушение микроциркуляции крови и гемолиз приводят к поражению мозга (малярийная кома), развитию острой почечной недостаточности. Летальность около 1%.

Иммунитет. При заболевании формируется нестойкий видоспецифический, стадиоспецифический, нестерильный иммунитет. Возможны повторные заболевания. Из-за антигенной изменчивости и наличия разных стадий развития паразита существует

феномен иммунологического уклонения. Антитела способствуют фагоцитозу пораженных эритроцитов и мерозоитов. Повышенный уровень противомаларийных IgG-антител месяцами и годами сохраняется после заболевания. Внутриклеточно расположенные формы паразита уничтожаются факторами клеточного иммунитета. Естественную резистентность отмечают у лиц, в эритроцитах которых нет антигенов группы *Duffy*, а также у людей с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, с гемоглобинопатиями (например, при серповидно-клеточной анемии).

Микробиологическая диагностика. Диагностика основана на микроскопическом исследовании препаратов крови: «толстой капли» и мазков из крови, окрашенных по Романовскому—Гимзе или по Райту, и обнаружении различных форм возбудителя (красное ядро, голубая цитоплазма). Препарат «толстая капля» окрашивают без предварительной фиксации, поэтому эритроциты разрушаются и паразиты выходят из них. Таким образом, возможность обнаружения возбудителя значительно повышается. Если паразиты не обнаружены в крови, взятой на высоте лихорадки, то через каждые 8 ч повторяют исследование мазков крови. При исследовании на *P. falciparum* анализы следует повторять каждые 6 ч. В препаратах крови с неосложненной тропической малярией обнаруживаются только кольцевидные трофозоиты, а через 1–2 нед выявляются гамонты полулунной формы; шизонты развиваются в капиллярах внутренних органов.

Для обнаружения ДНК паразита в крови используют ДНК-гибридизацию и ПЦР. В серологическом методе применяют непрямую РИФ, РПГА, ИФА.

Лечение. К основным противомаларийным препаратам относятся: хинин, мефлохин, хлорохин, акрихин, примахин, бигумаль, пириметамин и др. Противомаларийные препараты оказывают различное действие на бесполое и половые стадии плазмодиев. Различают препараты шизонтоцидного (гисто- и гематошизонто-тропного), гамонтотропного и спорозонотропного действия.

Профилактика направлена на источник возбудителя (выявление и лечение больных малярией и паразитоносителей), а также на уничтожение переносчиков возбудителя — комаров. В неблагоприятных регионах проводится индивидуальная химиопрофилактика разными препаратами: мефлохином (при риске заражения хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*), саварином (комбинация

прогуанила и хлорохина), хлорохином и примахином. Разрабатываются генно-инженерные вакцины против различных стадий развития паразита (антиспорозитная, антимерозоитная, антигамонтная).

19.3.2. Бабезии (род *Babesia*)

Бабезиоз (пироплазмоз) — болезнь человека и животных, вызванная простейшими рода *Babesia*, напоминающая у человека малярию (озноб, лихорадка и гемолитическая анемия). В США бабезиоз чаще вызывается *B. microti* (паразит грызунов), а в Европе — *B. divergens*.

Характеристика возбудителей. Бабезии являются внутриклеточными паразитами эритроцитов. Иногда они находятся в лейкоцитах и плазме крови. Они внешне похожи на юные кольцевидные формы плазмодиев. Чаще размножаются парами (несинхронное почкование) по периферии эритроцита. В эритроците они располагаются в виде тетрад из трофозоитов. Имеют округлую, грушевидную форму, размер 2–3 мкм; иногда принимают кольцевидную форму с двумя ядрами, напоминая *Plasmodium falciparum*.

Эпидемиология. Бабезии — паразиты домашних и диких животных, передаются иксодовыми и аргасовыми клещами. У клещей возможна трансвариальная передача. Хозяева паразита: мыши-полевки и другие грызуны, собаки, кошки и крупный рогатый скот. Человек заражается редко. Возможно инфицирование человека через перелитую кровь.

Патогенез. Инкубационный период около 2–4 нед. Паразиты могут поражать до 10–15% эритроцитов с развитием гемоглобинурии и летальным исходом.

Клиническая картина. Заболевание протекает обычно бессимптомно. Наиболее тяжело и чаще заболевание развивается у людей с недостаточностью селезенки и после спленэктомии. Первый случай болезни у человека был описан в Югославии в 1957 г. У больных появляются озноб, лихорадка, головная и мышечные боли, ломота в суставах. Клинически бабезиоз напоминает тропическую малярию.

Микробиологическая диагностика. Используют микроскопический метод исследования мазка или «толстой капли» крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе: цитоплазма бабезий окра-

шивается в голубой цвет, а ядро — в красный. Характерно расположение паразита в эритроците в виде тетрад из трофозоитов. В серологическом методе (непрямой метод РИФ, ИФА) антитела в диагностических титрах можно выявить через 3–8 нед от начала болезни. Однако коммерческие тест-системы находятся в стадии разработки.

Лечение. Рекомендуются комбинация хинина с клиндамицином.

Профилактика. Проводятся борьба с переносчиками-клещами и защита от них.

19.3.3. Токсоплазмы (род *Toxoplasma*)

Токсоплазмоз — зоонозная болезнь, вызванная простейшими рода *Toxoplasma*, сопровождающаяся паразитемией и поражением ЦНС, печени, почек, легких, сердца, мышц и глаз (хориоретинит). У человека заболевание протекает хронически, часто бессимптомно. Возбудитель — *Toxoplasma gondii*, выделен в 1909 г. французскими учеными Ш. Николем и Л. Мансо в Тунисе от грызунов гонди.

Характеристика возбудителей. *Toxoplasma gondii* является облигатным внутриклеточным паразитом, жизненный цикл которого включает морфологические формы в виде ооцист, псевдоцист, цист и тахизоитов.

Ооцисты образуются при половом размножении паразита в клетках слизистой оболочки кишечника кошки и представителей семейства кошачих — окончательных хозяев токсоплазм: разнополые гаметоциты сливаются с образованием ооцисты овальной формы (диаметр 10–12 мкм). Ооцисты содержат по 2 спорозисты, каждая из которых содержит по 4 спорозоида размером 8–2 мкм. Ооцисты выделяются с фекалиями кошки и через 3 дня созревают в окружающей среде. Попав в кишечник человека (например, с немывтыми овощами и фруктами), они освобождают спорозоиты, которые распространяются по лимфатическим сосудам, размножаются внутриклеточно бесполом путем (шизогония). Размножившиеся паразиты (тахизоиты) внедряются затем в другие клетки. Они обнаруживаются при острой стадии инфекции.

Тахизоиты (трофозоиты) образуются при размножении спорозоитов в эпителиальных клетках. Они имеют характерную форму

апельсиновой дольки или полумесяца (4–7×1,5–2 мкм) с закругленным задним концом. При окраске по Романовскому–Гимзе цитоплазма голубого, а ядро рубиново-красного цвета. Часто тахизоиты скапливаются по 10–30 особей в клетках лимфатических узлов, печени и в макрофагах легких. В клетках они окружены мембраной паразитоформной вакуоли, представляя собой псевдоцисты. *Псевдоцисты* не имеют оболочки; они образуются в пораженных клетках, макрофагах и содержат скопления трофозоитов (эндозоитов). Обнаруживаются, как и тахизоиты, при острой инфекции.

Цисты (размер 10–1000 мкм) также образуются внутри клеток хозяина. Они имеют плотную оболочку и содержат более сотни паразитов (брадизоиты, или цистозоиты). Цисты сохраняются десятилетиями (хроническая инфекция). Тахизоиты и брадизоиты, кроме общих антигенов, имеют отличающиеся антигены: брадизоиты имеют антигены *SAG4*(p18) и *BSR4*(p36), а тахизоиты — *SAG1*, *SAG2* и др.

Культивирование. Токсоплазмы культивируют в куриных эмбрионах и на культурах тканей, а также путем заражения белых мышей и других животных.

Резистентность. Ооцисты могут в течение года сохранять жизнеспособность в окружающей среде. Токсоплазмы быстро погибают при 55 °С, высокочувствительны к 50% спирту, 5% раствору NH_4OH .

Эпидемиология. Заболевание распространено повсеместно, но чаще встречается в теплых регионах с влажным климатом, с большим распространением кошек. Люди заражаются алиментарным путем через пищу и воду, содержащих ооцисты, выделяемых кошками, или при употреблении недостаточно термически обработанных мяса, молока, яиц, содержащих псевдоцисты и цисты. Животные и человек также могут заражаться через пищу и воду, содержащих ооцисты, выделяемые кошками. Реже токсоплазмы попадают контактным (через поврежденную кожу и слизистые оболочки) или воздушно-пылевым путем. При врожденном токсоплазмозе возбудитель проникает в плод через плаценту. Иногда заражение происходит в результате гемотрансфузии, трансплантации органов.

Патогенез и клиническая картина. Токсоплазмы попадают в тонкую кишку, достигают с током лимфы регионарных лимфоузлов,

размножаются в них (тахизоиты), проникают в кровь, распространяются по всем органам, попадая в клетки ретикулоэндотелиальной системы органов, где образуют псевдоцисты и цисты. Первоначальная инфекция (в том числе у беременных) бессимптомная в 90% случаев. У 10% клинические проявления неспецифичны: увеличиваются затылочные лимфатические узлы, может быть миалгия, иногда развиваются миокардит, гепатит, пневмония или энцефалит. Токсоплазмы поражают нервные клетки, печень, почки, легкие, сердце, мышцы, глаза. При острой фазе инвазии наблюдаются паразитемия и скопления токсоплазм в тканях в виде псевдоцист. Хроническая фаза инвазии характеризуется образованием тканевых цист.

Инкубационный период составляет около 2 нед. Клинические проявления разнообразны: от умеренной лимфаденопатии до лихорадки, сыпи, гепатоспленомегалии, фарингита, менингоэнцефалита, пневмонии и др. Они зависят от локализации возбудителя и поражаемого органа. При инфицировании беременной (чаще в I триместр беременности), особенно при развитии паразитемии, возможны плацентит, инвазия токсоплазмами плода и его гибель или самопроизвольный выкидыш, рождение детей с дефектами развития. Поражаются селезенка, печень, лимфоузлы, ЦНС на фоне выраженной интоксикации и лихорадки. Развиваются хориоретинит, энцефаломиелит, гидроцефалия и микроцефалия.

Иммунитет нестерильный. При заболевании развивается клеточный и гуморальный иммунитет. Развивается аллергия (ГЗТ). При врожденном токсоплазмозе в крови матери и ребенка выявляется высокий уровень специфических антител.

Микробиологическая диагностика. Микроскопируют мазки из биоптатов, биологических жидкостей (кровь, цереброспинальная жидкость, пунктаты лимфоузлов, плодных оболочек и др.), окрашенных по Романовскому—Гимзе или по Райту.

Серологический метод является основным в диагностике токсоплазмоза: появление IgM-антител свидетельствует о ранних сроках заболевания; уровень IgG-антитела достигает максимума на 4–8-й нед болезни. Применяются ИФА, РИФ, РНГА, РСК, а также реакция Сейбина—Фельдмана, или красящий тест (при этом методе возбудитель, в зависимости от свойств антител исследуемой сыворотки крови, по-разному окрашивается метиленовым синим). Используют также аллергологический метод — внутрикожную про-

бу с токсоплазмином, которая положительна с 4 нед заболевания и далее в течение многих лет. Биологический метод применяется реже; после парентерального введения мышам инфицированного материала (кровь, цереброспинальная жидкость, биоптаты органов и тканей) они погибают через 7–10 дней. Токсоплазмы можно культивировать на клетках *HeLa* или на 7–8-дневных куриных эмбрионах. Возможно применение ПЦР.

Лечение. Наиболее эффективна комбинация пириметамина с сульфаниламидами. При беременности рекомендуется вместо пириметамина применять спирамицин, который не проходит через плаценту.

Профилактика. Для профилактики врожденного токсоплазмоза следует обследовать на антитела женщин, планирующих беременность. Осуществляется неспецифическая профилактика токсоплазмоза, включающая соблюдение правил личной гигиены, в частности мытье рук перед едой; необходима тщательная термическая обработка мяса. Следует избегать общения с животными семейства кошачьих. Имеет также значение уничтожение грызунов, мух и тараканов — потенциальных механических переносчиков ооцист.

19.3.4. Криптоспоридии (род *Cryptosporidium*)

Криптоспоридиоз — болезнь, вызванная простейшими рода *Cryptosporidium* (главным образом *C. parvum*), сопровождающаяся поражением слизистых оболочек кишечника, гастроэнтеритом и диареей.

Характеристика возбудителей. Криптоспоридии распространены среди млекопитающих, птиц, рептилий и рыб. Паразит размножается половым (гаметогония) и бесполом (шизогония) путями в ЖКТ животных. В кишечнике хозяина образуются ооцисты (диаметр 4–6 мкм), которые выделяются с фекалиями. После заглатывания ооцист в тонкой кишке из них высвобождаются 4 червеобразных спорозоида, которые прикрепляются к эпителиоцитам, окружаясь мембранами клеток с образованием внутриклеточной паразитоформной вакуоли. Затем спорозоида превращаются во внутриклеточные трофозоида. Трофозоида размножаются путем множественного деления (шизогония, или мерогония) с образованием из многоядерной клетки — меронта (шизонта) 8 мерозоидов,

которые, попадая в просвет кишки, прикрепляются к эпителиоцитам, повторяя новый цикл бесполого размножения. Затем цикл шизогонии повторяется с выходом из эпителиальной клетки новых мерозоитов, которые превращаются в половые формы — гаметы. После оплодотворения образуется зигота, превращающаяся в ооцисту, покрытую плотной оболочкой. В ооцисте образуются спорозоиты (споруляция). Ооцисты имеют толстую оболочку и, выживая в окружающей среде, способны заразить нового хозяина. Некоторые (тонкостенные) ооцисты высвобождают в просвете кишечника спорозоиты, дающие начало новому циклу мерогонии (аутосуперинвазия).

Резистентность. Ооцисты сохраняются в окружающей среде несколько месяцев и резистентны к дезинфицирующим веществам, хлорированию воды, озону. Они чувствительны к 10% формалину, 5% раствору аммиака и температуре (погибают при 65 °С).

Эпидемиология. Люди и животные заглатывают ооцисты с пищей или водой. Источником инфекции служат люди или животные (кошки, собаки, ягнята, поросята, телята, кролики, грызуны, птицы). Криптоспоридии передаются фекально-оральным механизмом, при контакте, иногда аэрогенным механизмом. Криптоспоридии частично разрушают ворсинки эпителиоцитов и вызывают нарушения всасывания жидкости в кишечнике с развитием водянистой диареи. Первый случай криптоспоридиоза у человека был описан в 1976 г. у американской девочки с симптомами рвоты и диареи. Это одна из основных причин диареи в детских учреждениях. Криптоспоридиоз развивается чаще на фоне иммунодефицита (оппортунистическая инфекция). Заболевание относится к группе диареи путешественников.

Клиническая картина. Инкубационный период колеблется от 2–7 дней до 2 нед. Клинические проявления разнообразны: от острой диареи с тошнотой и болями в животе до хронических поражений ЖКТ. При извращенных контактах у гомосексуалистов возбудитель попадает не только в пищеварительный тракт, но и в дыхательную систему партнера.

Микробиологическая диагностика. Ооцисты обнаруживают микроскопическим методом в фекалиях, иногда в мокроте, бронхиально-альвеолярном лаваже или в биоптатах кишечника и др. Для этого мазки красят в модификации по Цилю–Нильсену (кислотоустойчивые ооцисты красного цвета, другая микрофлю-

ра синего или зеленого цвета) или по Романовскому–Гимзе. Возможны применение ПЦР и выявление антигенов криптоспоридий в кале и бронхиально-альвеолярном лаваже с помощью ИФА и РИФ.

Лечение симптоматическое. Возможно применение аромоцицина.

Профилактика. Проводят общегигиенические мероприятия. Целесообразна также обработка против ооцист в животноводческих фермах, больницах и детских учреждениях. Для задержки простейших воду рекомендуется фильтровать через системы, задерживающие частицы размером 1 мкм и менее. Положительный эффект дает обработка воды УФ-лучами или озоном.

19.4. Реснитчатые

Реснитчатые представлены балантидиями, которые поражают толстую кишку человека (балантидиазная дизентерия). Они имеют реснички — органоиды движения, покрывающие клетку и клеточный рот (цитостом), два ядра (макро- и микронуклеус).

19.4.1. Балантидии (род *Balantidium*)

Балантидиаз (дизентерия инфузорная) — зоонозная болезнь, вызываемая *Balantidium coli*, характеризующаяся общей интоксикацией и язвенным поражением толстой кишки. Возбудитель открыт в 1856 г. шведским врачом П. Мальмстеном.

Характеристика возбудителя. Паразит распространен широко, являясь обитателем кишечника свиней (основной источник инвазии), обезьян, грызунов, собак и крупного рогатого скота, однако редко вызывает заболевание. Он имеет вегетативную и цистную стадии развития. В вегетативной стадии клетка паразита (трофозоит) овальная, крупная (30–100×30–50 мкм), с ресничками; на переднем конце имеется щелевидное отверстие — перистом с ротовым отверстием — цитостомом. Края цитостома покрыты более длинными ресничками. Задний конец имеет анальную пору — цитопрокт. Клетка содержит крупное бобовидное ядро — макронуклеус, микронуклеус, пищевые и сократительные вакуоли. Размножение — поперечным делением и половым путем (конъюгацией между большими и малыми формами паразита). Клетка может за-

глатывать микробы и другие клетки, в том числе форменные элементы крови.

Цисты — округлые, диаметром 40–65 мкм, с толстой оболочкой, через которую просматривается ядро. Они попадают в окружающую среду с фекалиями и длительно в ней сохраняются. Заражение цистами происходит фекально-оральным механизмом через рот с загрязненной водой и пищей. Балантидии могут длительно существовать в кишечнике человека, не оказывая болезнетворных воздействий. Часто развивается бессимптомная инфекция. Патогенез сходен с таковым при амебиазе. Простейшие продуцируют гиалуронидазу, способствующую проникновению паразита в ткани кишки. При определенных условиях развивается колит, возникают язвы и абсцессы в толстой кишке.

Микробиологическая диагностика. Для микроскопии каплю свежего жидкого кала помещают в изотонический раствор хлорида натрия и многократно исследуют препарат «раздавленная капля» под малым увеличением микроскопа, наблюдая активное движение крупных балантидий. Цисты в кале человека выявляются редко.

Лечение. Применяют метронидазол, окситетрациклин и другие препараты, назначаемые при амебиазе.

Профилактика. Соблюдение правил личной гигиены, особенно для работников свиноводства. Предупреждение загрязнения окружающей среды калом свиней и других животных.

19.5. Микроспоридии (тип *Microspora*)

Микроспоридии вызывают микроспоридиоз в виде хронической диареи, гнойно-воспалительных заболеваний, кератита, диссеминированной инфекции у иммунодефицитных лиц (табл. 19.1). Они широко распространены среди животных, которые выделяют резистентные споры с калом и мочой. Микроспоридии не имеют четкого таксономического положения и относятся к типу *Microspora*. Описано 140 родов и около 1300 видов микроспоридий. Патогенные для человека виды представлены 8 родами (*Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Microspoidium*, *Brachiola*, *Trachipleistophora*) и неклассифицированными микроспоридиями.

Таблица 19.1. Поражения, вызываемые микроспоридиями

Вид микроспоридий	Клинические проявления
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Диарея, бескаменный холецистит
<i>Enterocytozoon intestinalis</i> (синоним: <i>Septata intestinalis</i>)	Диарея, диссеминированная инфекция глаз, урогенитального и респираторного тракта
<i>Enterocytozoon hellem</i> , <i>Enterocytozoon cuniculi</i>	Кератоконъюнктивит, инфекция респираторного и урогенитального тракта, диссеминированная инфекция
<i>Microsporidium</i> (<i>M. ceyonensis</i> , <i>M. africanum</i>)	Инфекция роговицы
<i>Trachipleistophora hominis</i> , <i>Pleistophora spp.</i>	Инфекция мышц
<i>Vittaforma corneae</i> (синоним: <i>Nosema corneum</i>), <i>Nosema spp.</i> (<i>N. connori</i> , <i>N. ocularum</i>)	Инфекция глаз

Характеристика возбудителей. Микроспоридии — мелкие (0,5–2,5 мкм) округлые примитивные эукариотические микроорганизмы с чертами простейших и грибов. Являются облигатными внутриклеточными паразитами. Обычно инфицирование происходит фекально-оральным механизмом в результате заглатывания спор, которые проходят в двенадцатиперстную кишку. Спора содержит спороплазму с ядром и выталкивающим аппаратом, который состоит из полярной трубки, полярного диска и задней вакуоли. При контакте с клеткой полярная трубка выбрасывается, пробивая стенку клетки хозяина, и по ней внутрь клетки впрыскивается спороплазма. Микроспоридии размножаются в клетке путем повторных делений надвое (мерогония) и спорообразования (спорогония). Паразиты размножаются при прямом контакте с цитоплазмой клетки-хозяина (например, *E. bieneusi*) или внутри паразитоформной вакуоли (например, *E. intestinalis*). В обоих случаях в результате спорогонии созревают споры. Вокруг споры формируется плотная стенка, обеспечивающая устойчивость к окружающей среде. Споры выходят из клетки при ее разрушении. Созревшие споры вновь инфицируют новые клетки, повторяя цикл развития. Развивается локальное воспаление. После спорогонии зрелые споры, содержащие спороплазму, выделяются в окружающую среду. Споры (грамположительные кислотоустойчивые) имеют размеры от 0,8 до 1,4 мкм у *E. bieneusi* и от 1,5 до 4 мкм у *Enterocytozoon spp.*

Эпидемиология. Микроспоридии широко распространены среди беспозвоночных и позвоночных животных, выделяясь в виде спор с калом и мочой. Они передаются фекально-оральным механизмом. Возможно инфицирование через респираторный тракт и контактным путем (при конъюнктивитах).

Клиническая картина. Микроспоридии *Enterocytozoon bienersi* и *Enterocytozoon intestinalis* (ранее *Septata intestinalis*) вызывают хроническую диарею у больных СПИДом и гнойно-воспалительные процессы (синусит, бронхит, пневмонию, нефрит, уретрит, цистит и др.) у людей с иммунодефицитами. Другие микроспоридии — *Encephalitozoon hellem*, *Nosema ocularum* и *Vittaforma corneae* (ранее *Nosema corneum*) вызывают кератит и диссеминированные инфекции. Диссеминированные инфекции, вызванные *Encephalitozoon hellem*, *Nosema connori*, *Encephalitozoon cuniculi* и *Pleistophora spp.*, а также миозит, вызванный *Nosema*-подобными и другими микроспоридиями, описаны у иммунодефицитных лиц. Микроспоридии в ослабленном организме могут поражать миоциты, эпителиоциты, нервные клетки и кератоциты.

Микробиологическая диагностика проводится путем микроскопического изучения мазка кала или мазков из цереброспинальной жидкости, бронхоальвеолярной жидкости, осадка мочи, смыва конъюнктивы, биоптатов кишечника, мочевого пузыря. Присутствие характерных грамположительных спор диаметром 1–3 мкм выявляют при окраске мазков по Граму. Споры окрашиваются также по Гомори, Гудпасчеру или по Веберу.

Лечение проводится с помощью метронидазола. При кератоконъюнктивите возможно местное применение фумагилина.

Профилактика неспецифическая, сходная с мероприятиями при кишечных инфекциях, при криптоспоридиозе.

19.6. Бластисты (род *Blastocystis*)

Бластисты (*Blastocystis hominis*) — своеобразные кишечные амёбы. Ранее предполагали, что бластоцисты (*Blastocystis hominis*) являются дрожжами. Недавно их включили в новое царство *Chromista* (хромовики). У инфицированных лиц развивается бессимптомное носительство или бластоцистоз, характеризующийся диарейным синдромом. Их обнаруживают в кале при диарее. В тропических странах бластоцистами инфицировано до 40% населения. Механизм передачи фекально-оральный.

Бластоцисты могут образовывать псевдоподии; как и все простейшие, не имеют клеточной стенки. Питаются бактериями. Размножаются бинарным делением или споруляцией. Патогенность не изучена. В кале имеют сферическую форму, размер 5–30 мкм. Цитоплазма и ядро клетки паразита оттеснены на периферию крупной центральной вакуолю.

Диагностика основана на микроскопии мазка из кала, окрашенного раствором Люголя.

Лечение проводят метронидазолом.

Профилактика аналогична мероприятиям при кишечных инфекциях.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) (к главам 18, 19)

- А.** Грибы рода *Candida* являются:
1. Гифомицетами.
 2. Зигомицетами.
 3. Условно-патогенными грибами.
 4. Дрожжеподобными грибами.
- Б.** Афлотоксикоз вызывают:
1. Грибы рода *Mucor*.
 2. Грибы рода *Candida*.
 3. Грибы рода *Aspergillus*.
 4. Грибы рода *Fusarium*.
- В.** Возбудителями эпидермофитий являются:
1. Грибы рода *Microsporum*.
 2. Грибы рода *Trichophyton*.
 3. Грибы рода *Epidermophyton*.
 4. Грибы рода *Pneumocystis*.
 5. Грибы рода *Penicillium*.
- Г.** Видовые дифференциальные признаки плазмодиев малярии:
1. Количество молодых трофозоидов.
 2. Количество мерозоидов в моруле.
 3. Форма и размер эритроцитов.
 4. Форма гамонтов.
- Д.** Ооцисты токсоплазм образуются:
1. При половом размножении паразита в слизистой оболочке кишечника кошки.
 2. При проникновении в кровь человека.

3. При переносе паразита через плаценту.
 4. При попадании паразита в мозг.
- Е.** Для зрелых цист дизентерийной амебы характерно:
1. Наличие 4 ядер.
 2. Наличие жгутиков.
 3. Наличие ЛПС.
 4. Наличие кинетосомы.
- Ж.** Назовите возбудителей, которые вызывают ВИЧ-ассоциированные инфекции:
1. Токсоплазма.
 2. Криптоспоридии.
 3. Малярийный плазмодий.
 4. Лейшмании.

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

20.1. Понятие о внутрибольничной инфекции

Внутрибольничная (госпитальная, нозокомиальная) инфекция (ВБИ) — это инфекция, заражение которой происходит в больничных учреждениях; наслаиваясь на основное заболевание, она утяжеляет клиническое течение болезни, затрудняет диагностику и лечение, ухудшает прогноз и исход заболевания, нередко приводя к смерти больного.

ВБИ является одной из форм ятрогенных, т.е. связанных с медицинскими вмешательствами, заболеваний. Возбудителями ВБИ могут быть патогенные микробы, например при госпитализации инфекционного больного в соматические отделения, неправильной или несовершенной изоляции больных в инфекционных отделениях, заносе возбудителей в больницы посетителями во время эпидемий. Однако в настоящее время ВБИ в основном встречаются в соматических больницах, т.е. в неинфекционных клиниках и вызываются условно-патогенными микробами (УПМ).

Понятие о клинической микробиологии как самостоятельном разделе медицинской микробиологии (отличном от разделов инфекционной, санитарной микробиологии), ее задачах и методах формируется только в последние десятилетия. Выделение этого раздела обусловлено главным образом тем, что в результате эволюции микробов, темпы которой резко усилились во второй половине XX века, произошло резкое увеличение удельного веса и абсолютного количества гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных УПМ. Большинство таких больных госпитализируются в неинфекционные стационары. Биологические особенности УПМ, широкое и часто нерациональное применение антибиотиков, расширение спектра и утяжеление оперативных вмешательств, ши-

рокое внедрение в практику здравоохранения диагностических и лечебных процедур, ведущих к нарушению целостности покровов, и ряд других факторов привели к возникновению в больничных стационарах ряда сложных проблем практического и научного порядка, таких, как циркуляция множественно-устойчивых и больничных вариантов бактерий, нарастание внутрибольничных, хронических, смешанных, вторичных инфекций и сепсиса и др. Решение микробиологических аспектов ВБИ и является задачей клинической микробиологии.

20.2. Понятие о клинической микробиологии

Клиническая микробиология — раздел медицинской микробиологии, изучающий взаимоотношения, складывающиеся между организмом и микробами в норме, при патологии, в динамике воспалительного процесса с учетом проводимой терапии до констатации клиницистом состояния клинического или полного выздоровления.

Задачи клинической микробиологии близки к задачам медицинской микробиологии. Специфика определяется тем, что клиническая микробиология исследует одну группу микробов — УПМ, одну группу заболеваний — оппортунистические инфекции и одну антропогенную экосистему — больничные учреждения.

Поэтому задачи клинической микробиологии следующие.

- Изучение биологии и роли УПМ в этиологии и патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний человека.
- Разработка и использование методов микробиологической диагностики, специфической терапии и профилактики заболеваний, вызванных микробами, встречающихся в неинфекционных стационарах.
- Исследование микробиологических аспектов проблем ВБИ, дисбактериоза, лекарственной устойчивости микробов.
- Микробиологическое обоснование и контроль за антимикробными мероприятиями в больничных стационарах.

20.3. Этиология оппортунистических инфекций

Оппортунистические инфекции вызывают УПМ. К ним относятся бактерии, грибы, простейшие. По многим признакам близки к УПМ некоторые виды вирусов (α -герпесвирусы типов 1 и 2,

β-герпесвирус, паповавирусы, отдельные варианты аденовирусов, вирусов Коксаки и ЕСНО).

УПМ вступают с организмом человека в одних случаях в отношения симбиоза, комменсализма и/или нейтрализма, в других — в конкурентные отношения, нередко приводящие к развитию заболевания. Поэтому они получили название «условно-патогенные микробы», т.е., обладая низкой степенью патогенности для человека, они проявляют свои патогенные свойства только при определенных условиях, например при снижении иммунного статуса организма. Грань между патогенными микробами и УПМ весьма относительна. Поскольку УПМ в литературе часто называют «микробами-оппортунистами» (от англ. *to take opportunity*), вызываемые ими заболевания получили название оппортунистических инфекций.

Оппортунистические инфекции могут вызываться более чем сотней видов УПМ. Чаще всего в их этиологии играют роль представители следующих родов: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Hafnia*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Vibrio*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Mycobacterium*, *Eikenella*, *Mycoplasma*, *Actinomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Pneumocysta*.

В экологическом отношении УПМ неоднородны. Среди них имеется группа свободноживущих видов, главной средой обитания которых являются различные биоорганические субстраты (пищевые продукты, вода, почва, органические отходы деятельности человека, растворы и аэрозоли лекарственных препаратов). Большинство этих видов способны обитать также в организме человека и при определенных условиях вызывать у него болезни (сапронозы), но для сохранения и продолжения вида живая среда для них необязательна. В больничных стационарах из этой группы микробов обитают ацинетобактерии, псевдомонады, серрации, протеи, клебсиеллы. Некоторые виды паразитов животных, например сальмонеллы, также должны быть отнесены к УПМ.

Основная часть УПМ относится к нормальным обитателям многих биотопов организма человека и находятся с ним в симбиотических отношениях. При определенных условиях они могут вступать с хозяином в конкурентные отношения и вызывать у него болезни, но это явление не дает им биологических преимуществ, более того, иногда ведет к потере хозяина.

Факторы патогенности. В отличие от большинства патогенных микробов, которые имеют четко обозначенные входные ворота для проникновения во внутреннюю среду организма, УПМ способны вызывать инфекцию при попадании любым путем в любые органы и ткани, что является одной из причин многоорганности оппортунистических инфекций. Для развития инфекции необходимы пассивный занос УПМ во внутреннюю среду организма и дефицит элиминирующих механизмов иммунной системы.

УПМ повреждают клетки и ткани организма хозяина эндотоксинами и ферментами агрессии. Эндотоксин грамотрицательных бактерий является универсальным фактором патогенности УПМ. Мишенью для него являются поверхности клеток почти всех органов человека, что определяет многогранность и идентичность или близость вызванных ими поражений. Поскольку активность эндотоксина относительно невелика, то только высокие концентрации его могут вызвать клинически выявляемые поражения, которые образуются при одновременной гибели и лизисе больших количеств бактерий. Ряд УПМ, помимо эндотоксина, содержит и выделяет во внешнюю среду пока плохо идентифицированные вещества, оказывающие цитотоксическое и цитолитическое действие.

УПМ продуцируют гиалуронидазу, эластазу, коагулазу, фибринолизин, нейраминидазу, лецитиназу, нуклеазы, дезаминазы, декарбоксилазы и другие ферменты агрессии, оказывающие деполимеризующее или конформационное действие на свободные или входящие в состав клеток и волокон молекулы. Повреждающее действие ферментов агрессии обусловлено не только разрушением структур клеток, тканей и органов, но и токсическим действием продуктов ферментативного распада (мочевина, сероводород, амины и др.).

УПМ обладают почти тем же набором факторов патогенности, что и большинство патогенных микробов. Однако, в отличие от патогенных микробов, у которых набор факторов патогенности специфичен и универсален для вида, у УПМ он в значительной степени вариабелен и малоспецифичен.

Популяции. У УПМ гетерогенность популяций выражена в большей степени, чем у патогенных микробов. Гетерогенность популяций УПМ проявляется почти по всем признакам, особенно она выражена в устойчивости к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам, физическим факторам, бактериофагам и бактериоци-

нам. Хорошо известна высокая гетерогенность антигенной структуры большинства УПМ, которая создает большие сложности в идентификации выделенных культур.

Микробиоценозы УПМ. Микробиоценозы здоровых (нормальных) биотопов людей, находящихся в стационарах, отличаются от таких людей вне стационара колонизацией госпитальными штаммами УПМ. Частота колонизации выше у иммунодефицитных лиц, в ряде отделений и специальностей она высока у медицинских работников. Микробиоценозы патологически измененных биотопов стационарных больных отличаются сниженной способностью к аутостабилизации, усилением конкурентных взаимоотношений между членами микробиоценоза и отдельных его представителей с организмом хозяина и увеличенной частоте внутри- и межпопуляционного генетического обмена, которые ведут к появлению в биотопе нетипичных для него видов, особенно их госпитальных экочаев, исчезновению или резкому снижению численности аутохтонных видов.

20.4. Эпидемиология оппортунистических инфекций

Источником инфекции чаще всего является больной человек, — особенно со стертой формой заболевания, или носитель. Наибольшую опасность в эпидемиологическом плане представляет медперсонал больничных учреждений, который может быть носителем госпитальных штаммов УПМ, например стафилококков. Источником инфекции могут служить животные, например больные маститом коровы при стафилококковых токсикоинфекциях и энтероколитах. Иногда источником инфекции служат объекты больничной среды, обильно обсемененные свободноживущими видами УПМ, например псевдомонадами, ацинетобактериями (сапронозы). Таким образом, оппортунистические инфекции в большинстве случаев представляют собой антропонозы, редко — зооантропонозы, иногда — сапронозы.

Поскольку у УПМ отсутствует органный тропизм, они способны поражать любые органы и ткани организма человека, то они могут передаваться различными механизмами и путями.

В связи с очень низкой патогенностью и вирулентностью УПМ восприимчивость к ним крайне низка у лиц с нормальным иммунным статусом и повышена у иммунокомпромированных хозяев.

20.5. Патогенез оппортунистических инфекций

На развитие и течение оппортунистических инфекций влияет несколько факторов, зависящих от свойств микроба, состояния организма и условий их взаимодействия. Все оппортунистические инфекции развиваются на фоне снижения иммунного статуса организма, что наблюдается у онкологических больных, больных хроническими инфекционными заболеваниями, у лиц, перенесших обширные оперативные вмешательства, у лиц преклонного возраста, недоношенных младенцев, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с регионарными нарушениями кровообращения (ишемия и некрозы тканей), при ожирении и сахарном диабете, у больных, получающих иммунодепрессивную лекарственную терапию (кортикостероидные гормоны, цитостатики, ряд антибиотиков и другие препараты), и т.п.

Так как УПМ являются преобладающими представителями нормальной микрофлоры организма человека, то подавляющее большинство оппортунистических инфекций носит эндогенный характер. При целом ряде патологических состояний, ведущих к снижению иммунореактивности организма, УПМ нормофлоры приобретают способность преодолевать тканевые барьеры, в норме для них непреодолимые, и транслоцироваться во внутреннюю стерильную среду организма. Попадание УПМ во внутреннюю среду организма влечет колонизацию ими различных органов и систем организма, что клинически проявляется в виде гнойно-септического процесса различной локализации и степени тяжести.

20.6. Клиническая картина оппортунистических инфекций

Для оппортунистических инфекций характерны следующие особенности.

- Возбудители не имеют строго выраженного органного тропизма: один и тот же вид может быть причиной развития различных нозологических форм (бронхитов, пневмоний, эмпием, синуситов, отитов, менингитов, остеомиелитов, холециститов, пиелонефритов, конъюнктивитов, инфекции травматических, послеоперационных и ожоговых ран и др.).
- Полиэтиологичность нозологических форм, т.е. одна и та же нозологическая форма может быть обусловлена любым УПМ.

- Клиническая картина не зависит от вида возбудителя, а определяется характером пораженного органа. Например, пиелонефрит, вызванный псевдомонадами, кишечной палочкой, энтеробактером, энтерококком, клебсиеллами, стафилококками, неразличим по клинической картине, хотя антибактериальная терапия этих форм должна иметь особенности в зависимости от свойств возбудителя.
- Часто протекают как смешанные инфекции.
- Хроническое течение. У одних лиц болезнь с самого начала приобретает медленное, торпидное, хроническое течение, у других острая фаза болезни переходит в хроническую. Хронизации оппортунистических инфекций способствуют: предшествующая заболеванию недостаточность иммунитета, усугубление или вторичное развитие иммунодефицита в процессе болезни, пожилой или старческий возраст; слабая иммуногенность антигенов УПМ, недостаточное количество возбудителя, чтобы вызвать активный иммунный процесс, например, в случаях поверхностной локализации патологического процесса или небольшого по территории очага поражения, неправильная терапия и неадекватное состоянию поведение больного.
- Выраженная тенденция к генерализации, развитию септикопиемии.
- Трудности лечения, что обусловлено широким распространением множественно-устойчивых к антимикробным химиотерапевтическим препаратам штаммов, гетерогенностью и изменчивостью популяций и биоценозов возбудителей, недостаточной активностью факторов естественной резистентности и сниженной способностью к развитию эффективного иммунного ответа на антигены возбудителей.
- Широкое распространение в стационарах, частая связь с оказанием медицинской помощи, частые случаи эндогенной инфекции, множественность источников инфекции, частая массивная контаминация объектов внешней среды микробами, способность ряда микробов размножаться в объектах больничной среды, избирательностью поражения населения (группы риска — иммунодефицитные хозяева), низкая контагиозность больных и носителей, низкая восприимчивость здоровых людей.

- Множественность механизмов, путей и факторов передачи.
- Оппортунистические инфекции могут вызывать практически все УПМ. Клинически они протекают в форме гнойно-воспалительных процессов различной локализации и степени тяжести. Клинически поставить этиологический диагноз заболевания не представляется возможным, поэтому основное значение в постановке такого диагноза приобретают методы лабораторной микробиологической диагностики.

20.7. Микробиологическая диагностика

Микробиологические методы имеют решающее значение в постановке этиологического диагноза оппортунистических инфекций, выработке рациональной схемы терапии и предупреждении развития рецидивов заболевания.

Микробиологические исследования при оппортунистических инфекциях направлены на выделение не одного, а нескольких основных микробов, находящихся в исследуемом материале, а не на индикацию одного специфического патогена, как это принято при заболеваниях, вызванных патогенными микробами.

Основным методом микробиологической диагностики оппортунистических инфекций является бактериологический.

При использовании этого метода следует учитывать:

- в материале от больного, как правило, присутствует ассоциация микробов, в которую входят как возбудители заболевания, так и заносные из других органов и внешней среды виды, а также микробы, которые могут попасть в материал при его заборе и доставке;
- количественный и видовой состав микрофлоры варьирует у разных больных и меняется в процессе болезни, особенно при использовании антибактериальных препаратов.

Достоверность бактериологического исследования зависит: от правильного забора материала от больного; применения эффективного набора дифференциально-диагностических и селективных питательных сред; использования количественного посева материала; этапности идентификации выделенных чистых культур (семейство, род, вид и в необходимых случаях вариант); определения свойств, указывающих на патогенность культур и их принадлежность к госпитальным штаммам.

Обязательным должно быть определение антибиотикограммы, а также свойств культур, необходимых для эпидемиологического анализа, — фаговара, серовара, резистенсвара и др.

С целью определения смены возбудителей и изменения их свойств микробиологический мониторинг следует проводить через каждые 5–7 дней.

Микроскопический метод позволяет выявлять в мазках патологического материала бактерии только в случае их массивного содержания (10^5 КОЕ/мл и более) и из-за близости морфологии бактерий позволяет только ориентировочно судить о возбудителе, относя его к крупным таксонам (палочки, кокки, спирохеты, грамположительные или грамотрицательные и т.п.). Результаты микроскопии могут быть использованы при выборе питательных сред для дальнейшего выделения возбудителя. При идентификации грибов и простейших возможности микроскопического метода несколько шире. Введение в практику РИФ расширяет возможности микроскопического метода, но и в этом случае он не может заменить бактериологический метод, поскольку не позволяет определить чувствительность возбудителя к химиотерапевтическим препаратам и ряд других необходимых для практики свойств.

Серологический метод имеет вспомогательное значение. С его помощью не удается установить спектр и уровень активности антимикробных препаратов по отношению к возбудителю болезни и провести внутривидовое типирование. Возможности серологического метода ограничиваются выраженной мозаичностью антигенной структуры многих УПМ, наличие к ним антител у здоровых людей и слабая выраженность иммунного ответа на антигены УПМ. Тем не менее при затяжных и хронических формах болезни серологический метод иногда позволяет установить этиологию болезни. Серологические реакции ставятся с парными сыворотками больного и аутокультурой, результат оценивается по сероконверсии в 4 раза и более. На сегодняшний день слабо разработаны диагностические препараты, основанные на иммунных реакциях (ИФА, иммунофлюоресцентные диагностикумы, моноклональные антитела) к УПМ.

Биологический метод обычно не используется из-за неспецифичности клинической картины, вызываемой УПМ у лабораторных животных, и содержания в патологическом материале микробных ассоциаций, которые при заражении животных претерпевают изменения.

Аллергологический метод в связи с отсутствием сенсибилизации или ее малой специфичностью не используется.

20.7.1. Правила забора, хранения и транспортировки материала

Результаты микробиологической диагностики зависят от правильного выбора материала и соблюдения условий его забора, доставки, хранения и обработки.

- Вид материала определяется клинической картиной заболевания и должен соответствовать локализации предполагаемого возбудителя с учетом патогенеза болезни.
- Количество материала должно быть достаточным для проведения исследования и его повторения в случае необходимости.
- Материал берут по возможности в начальном периоде болезни.
- Взятие материала должно осуществляться до начала антибактериальной терапии или через определенный промежуток времени после ее назначения, необходимый для выведения препарата из организма.
- Материал необходимо брать непосредственно из очага инфекции или исследовать соответствующее отделяемое (гной из фистулы, мочу, желчь и др.).
- Забор материала необходимо проводить во время наибольшего содержания в нем микробов.
- Необходимо предупредить контаминацию материала нормальной микрофлорой больного и микробами окружающей среды.
- Следует предупредить возможность попадания в материал антимикробных препаратов (дезинфектантов, асептиков, антибиотиков), исключить контакт с металлами, обладающими олигодинамическим свойством, с ватой, содержащей свободные жирные кислоты.
- Любой клинический материал должен рассматриваться как потенциально опасный для человека. Поэтому при его заборе, хранении, доставке, обработке во избежание заражения должны соблюдаться такие же меры техники безопасности, как при работе с патогенными микробами.
- Транспортировку клинического образца в лабораторию следует производить в максимально короткие сроки.

- К клиническому образцу, направляемому в лабораторию, прилагают сопроводительный документ, содержащий основные сведения, необходимые для проведения микробиологического исследования (характер материала, фамилию, имя и отчество больного, название учреждения или отделения, номер истории болезни, предположительный диагноз заболевания, предшествующую антимикробную терапию, дату и время взятия материала, подпись врача, направляющего материал на исследование).
- В процессе транспортировки материал следует оберегать от действия света, тепла, холода, механических повреждений.
- После исследования остатки материала подлежат уничтожению (автоклавированию или сжиганию), а посуда, контейнеры, инструменты — обеззараживанию.

20.7.2. Выделение возбудителей оппортунистических инфекций

1-й день. Осуществляют забор и доставку материала в лабораторию. Материал в необходимых случаях обрабатывают с целью гомогенизации и концентрации. Готовят и окрашивают мазки по Граму. В необходимых случаях дополнительно применяют специальные методы окраски. Готовят разведения патологического материала от 10^{-1} до 10^{-6} в теплом 0,5% растворе хлорида натрия с 0,01% желатина (для предупреждения осмотического шока бактерий) и делают высев 0,1 мл материала из разведений на чашки Петри с питательной средой-газоном (на 3 чашки из каждого разведения). В стандартный набор питательных сред желательного включить желточно-солевой агар (для стафилококков), среду Эндо или эозинметиловый агар (для энтеробактерий), кровяной агар (для стрептококков и ряда других требовательных к питательным средам видов), среду Сабуро (для грибов), среду для контроля стерильности или другие среды для анаэробов. В случаях, когда имеются указания на вероятный возбудитель (клиническая симптоматика, вид патологического материала, результаты микроскопии), должны быть использованы более селективные среды.

2-й день. Определяют характер роста на питательных средах. Подсчитывают количество колоний каждого типа на чашках с посевом разведений патологического материала для расчета обсемененности материала по формуле: $X \text{ КОЕ} = N \times \text{ПД} \times \text{СР}$, где N — число колоний, ПД — посевная доза, СР — степень разведения.

Микроскопируют мазки из выросших колоний. Отсевают на среду накопления колоний различных типов. Для повышения достоверности исследования желательно отсеивать 2–3 колонии одного типа. Эта мера вызвана гетерогенностью популяции; она удорожает исследование, но зато резко повышает его достоверность. При наличии методов и возможностей проводят ускоренную идентификацию.

3-й день. Установление чистоты культуры. Идентификация чистых культур. Определение антибиотикограммы выделенных культур.

4–5-й день. Проводят учет результатов тестов, использованных для идентификации.

Оформление заключения (семейство, род, вид выделенных культур; обсемененность материала, КОЕ/мл или КОЕ/г; антибиотикограмма; этиологическая значимость выделенных культур и состав их популяций). По клиническим и эпидемиологическим показателям определяют факторы патогенности и эпидемиологические маркеры (фаго-, серо-, резистенс-, бактериоциновары и др.) у этиологически значимых культур.

20.7.3. Критерии этиологической роли выделенной культуры

Для установления этиологической роли патогенных микробов достаточны выделение микроба из материала от больного, обнаружение в сыворотке крови специфических антител в диагностическом титре или сероконверсии в ходе болезни в 4 раза и более, корреляция между выделенным микробом и клинической картиной болезни.

Критерии этиологической роли УПМ более сложны. Основное значение в установлении этиологии заболевания имеют два критерия.

- Выделение УПМ из крови и ликвора, что подтверждает этиологическую роль этого УПМ.
- Численность популяции обнаруженного в пораженном органе (кроме крови и ликвора) УПМ, так называемое критическое число, которое рассчитывают на 1 мл исследуемого материала (мочи, мокроты). Обычно за такое критическое число для бактерий принимают дозу 10⁵ КОЕ/мл, для грибов и простейших — 10³–10⁴. В случае выделения из патологического материала нескольких видов или вариантов УПМ за ведущего возбудителя принимают количественно доминирующую популяцию. Сле-

дует учитывать, что численность популяции возбудителя в процессе болезни меняется: при переходе в хроническую форму, в период выздоровления и ремиссии, в процессе химиотерапии, в присутствии конкурента она существенно снижается.

(Дополнительные критерии установления этиологической роли УПМ изложены в материалах диска.)

20.8. Лечение

Лечение оппортунистических инфекций представляет собой сложную задачу и должно проводиться комплексно. Комплексное лечение включает адекватное хирургическое вмешательство, рациональную антимикробную химиотерапию, иммунотерапию.

Поскольку при оппортунистической инфекции нередко образуются гнойные очаги, необходима их санация.

Учитывая широкое распространение среди УПМ множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам, назначать эти препараты больным необходимо с учетом результатов определения антибиотикограммы выделенных от больного УПМ.

Врач назначает антибиотикотерапию эмпирически. При этом следует отдать предпочтение препаратам широкого спектра действия. При получении результатов антибиотикограммы проводимая больному химиотерапия должна быть скорректирована в соответствии с полученными результатами.

Комплексное лечение оппортунистических инфекций включает в себя и иммунотерапию, если против данного УПМ, вызвавшего заболевание, разработаны соответствующие лечебные иммунобиологические препараты направленного действия. Так как оппортунистические инфекции развиваются у лиц с пониженным иммунным статусом, при наличии соответствующих клинических показаний и при обязательном контроле параметров иммунного статуса таким больным показано проведение иммунокоррекции с применением иммуномодуляторов.

20.9. Профилактика

Профилактика оппортунистических инфекций проводится в трех направлениях: выявление источника инфекции, разрыв механизмов, путей и факторов передачи, воздействие на восприимчивый коллектив.

Мероприятия первой группы предусматривают изоляцию и лечение больных, а также выявление и санацию носителей. Для этого в хирургических стационарах соблюдается принцип разобщения чистых и гнойных больных, которые не должны контактировать друг с другом. В больничных учреждениях имеются чистые и гнойные хирургические отделения и операционные. Если стационар располагает только одной операционной, то операционный день начинается с выполнения плановых чистых операций, а по их завершении начинают оперировать плановых гнойных больных. После окончания операции операционная тщательно дезинфицируется.

Так как распространение госпитальных штаммов часто связано с носителями, особенно из числа медперсонала больничных учреждений, необходимо выявлять и санировать этих носителей. Для этого проводят ежедневный осмотр медперсонала (особенно хирургических и родильных отделений) перед началом работы с целью выявления и отстранения от работы лиц с гнойно-воспалительными процессами (гнойничковые поражения кожи рук, катаральные явления в носоглотке и т.п.), а также периодически проводят бактериологическое обследование медперсонала на носительство. Выявленных носителей отстраняют от работы и подвергают санации.

Мероприятия второй группы направлены на разрыв механизмов и путей передачи инфекции, предусматривают организацию и строгое соблюдение санитарно-гигиенического режима в больничных учреждениях, неукоснительное соблюдение медперсоналом правил асептики, антисептики, дезинфекции и стерилизации.

Мероприятия третьей группы направлены на повышение коллективной резистентности людей путем улучшения социально-бытовых условий, применение иммуномодуляторов, адаптогенов или других иммунобиологических препаратов. При наличии дисбиозов целесообразно назначать пробиотики.

Задания для самоподготовки (самоконтроля) к главе 20

- A. Из мокроты больного пневмонией были высеяны *S. aureus* в концентрации 10^2 КОЕ и *S. pneumoniae* в концентрации 10^6 КОЕ. Назовите предполагаемого возбудителя заболевания.

- Б.** Из мочи больной, находящейся в урологическом отделении в течение 10 дней по поводу пиелонефрита и обострения мочекаменной болезни, были высеяны *K. oxytoca* в концентрации 10^5 КОЕ, *S. saprophyticus* в концентрации 10^8 КОЕ и *E. coli* в концентрации 10^2 КОЕ. Назовите метод посева, используемый для посева мочи для выявления бактериурии. Назовите возбудителя инфекционного процесса.
- В.** Назовите основные направления профилактики оппортунистических инфекций.
- Г.** Назовите особенности проведения серологических исследований при диагностике оппортунистических инфекций.

ОТВЕТЫ К ТЕСТАМ 2-го ТОМА

Часть III

Глава 15. А (3). Б. Выделение чистой культуры возбудителя, его идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. **В.** Особенностью серологического метода в вирусологии является исследование парных сывороток. Первую сыворотку берут у больного в острый период в начале болезни, хранят при температуре $+4-8^{\circ}\text{C}$, а вторую сыворотку берут через 10–14 дней. Сыворотки исследуют одновременно. О болезни свидетельствует *сероконверсия*, т. е. нарастание титра антител во второй сыворотке по отношению к первой. Диагностической является сероконверсия в 4 раза и выше. Поэтому нельзя считать достоверным результат, полученный только с одной сывороткой. **Г.** Лабораторию особого режима.

Глава 16 (16.1). А. По сравнению с другими грамотрицательными бактериями гонококки не имеют типичного ЛПС с длинной О-специфической полисахаридной цепью, а имеют короткий гликолипид, который называется липоолигосахаридом (ЛОС). Структура гонококкового ЛОС напоминает структуру гликофинголипида цитоплазматической мембраны человека, поэтому присутствие на поверхности микроба структуры, идентичной структуре клетки человека, мимикрирует микроб, позволяя ему избегать иммунного распознавания. **Б.** *S. Saprophyticus*. **В.** Иммуниетет против *S. pyogenes* типоспецифический, а всего известно 80 сероваров. Скарлатина вызывается *S. pyogenes* группы А, продуцирующим белковый эритрогенный токсин, синтез которого опосредован конвертирующим бактериофагом. Поэтому при скарлатине формируется прочный антитоксический иммунитет.

Глава 16 (16.2). А (1, 2, 3). Б (3). В (2, 4). Г (4). Д (2). Е. Попав в тонкую кишку, возбудители тифа и паратифов инвазируют слизистую оболочку при помощи эффекторных белков ТТСС-1, формируя первичный очаг инфекции в пейеровых бляшках. Следует отметить, что в подслизистой оболочке осмотическое давление по сравнению с просветом кишечника ниже. Это способствует интенсивному синтезу Vi-антигена, который увеличивает антифагоцититарную активность возбудителя и подавляет выброс провоспалительных тканевых медиаторов клетками подслизистой оболочки. Следствием этого являются отсутствие воспалительной диареи на

начальных этапах инфекции и интенсивное размножение микробов в макрофагах, вызывающих воспаление пейеровых бляшек и развитие лимфаденита, результатом чего являются нарушение барьерной функции мезентериальных лимфатических узлов и проникновение сальмонелл в кровь, приводящие к развитию бактериемии. Это совпадает с концом инкубационного периода, который длится 10–14 сут. **Ж.** Развитие гемолитического колита связано с шигаподобными токсинами (SL-1, SL-2), являющимися мощными цитотоксинами. Действуя через гликолипидные рецепторы Gb3, которые находятся на эндотелиальных клетках, шига- и шигаподобные токсины вызывают выраженное нарушение микроциркуляции, приводящее к развитию геморрагического колита. Возможно развитие гемолитического уремического синдрома, в связи с тем, что наиболее высокая концентрация Gb3 обнаруживается в кортикальном слое почек. Шигаподобными токсинами обладают бактерии рода *Shigella*, а также энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП), у которых синтез этих токсинов обеспечивается конвертирующими бактериофагами. Так как посев испражнений на лактозосодержащие среды не выявил рост лактозоотрицательных колоний, характерных для бактерии рода *Shigella*, то заболевание должно быть вызвано ЭГКП O:157, у которых в развитии гемолитического колита принимают участие серинпротеаза, нарушающая процессы свертывания крови, действуя на V фактор, и гемолизин. Для подтверждения диагноза необходимо провести серотипирование колоний или посев испражнений на специальные дифференциальные среды, содержащие сорбит, на которых ЭГКП O:157, в отличие от других эшерихий, образует отрицательные колонии. **З.** Бубонная форма чумы возникает при укусе блох и прямом контакте с зараженным животным. От места внедрения возбудитель с током лимфы заносится в регионарные лимфатические узлы, где происходит его интенсивное размножение. Возбудитель чумы независимо от путей проникновения в организм хозяина обладают способностью сохраняться в лимфоидной ткани, размножаясь в макрофагах. Эта способность обеспечивается плазмидой *pUV*, кодирующей ТТСС, которая секретирует эффекторные белки, *Yops* (от англ. *Yersinia outermembrane proteins*), обладающих антифагоцитарной активностью. Антифагоцитарная активность обеспечивается также факторами патогенности, гены которых имеют хромосомную локализацию: внеклеточной адени-

латциклазой, супероксиддисмутазой и белком рН6. В результате незавершенности фагоцитоза в лимфатических узлах развивается серозно-геморрагическое воспаление, которое заканчивается образованием бубона. Вследствие утраты лимфатическим узлом барьерной функции микроб попадает в кровяное русло и разносится кровью по организму.

Глава 16 (16.3). А (2). Б (1, 3). В (3). Г (1, 3). Д (2). Е (1, 3, 4). Ж. Фосфолипаза С разрушает фосфолипиды в составе сурфактантов на альвеолярной поверхности легких, вызывая развитие ателектазов (bronхоэктазов) при патологии респираторного тракта.

Глава 16 (16.4). А (2). Б (1, 4, 5).

Глава 16 (16.5, 16.6). А (1, 2). Б (1, 2, 3). В. *C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. Septicum*. Мишенью действия возбудителей являются мембраны клеток. В основе поражения лежат ферментативные процессы, катализирующие гидролитическое расщепление и нарушение клеточной проницаемости. В качестве антисептика следует применить йодоформные препараты (йодипол, йодивидол). Г. Для экстренной профилактики столбняка необходимо ввести противостолбнячную сыворотку и противостолбнячный анатоксин для стимуляции активного антитоксического иммунитета. Д. Материалом для исследования могут служить промывные воды желудка, кровь, в которых определяют наличие ботулинического токсина и его серовар методами ИФА или РОНГА. До определения серовара токсина больному необходимо ввести противоботулиническую сыворотку. Е. Возбудителем является *C. difficile*, который продуцирует два типа токсинов. Токсин А, обладая энтеротоксичностью, является причиной развития диареи. Токсин В — цитотоксин, вызывающий воспаление тканей в кишечнике. Материалом для исследования служат фекалии. Проводят бактериологическое исследование, выделяя возбудитель в чистую культуру, а также определяют наличие токсинов А и В в фекалиях методом ИФА. Ж. Протективный антиген, связываясь со специфическими рецепторами клетки, стимулирует протеолитическую активность, формирующую канал, по которому в клетку поступает отечный и летальный факторы. Отечный фактор, являясь аденилатциклазой, совместно с протективным антигеном образует отечный токсин. Летальный фактор при взаимодействии с протективным антигеном образует летальный токсин, который играет важную роль в развитии патогенеза заболевания у животных. З. Листерии способ-

ны образовывать некротические узелки — листериомы, представляющие собой скопление пораженных клеток соответствующего органа, мононуклеарных фагоцитов и возбудителя. У беременных гранулемы образуются в плаценте, откуда возбудитель попадает в плод, вызывая внутриутробную инфекцию и перинатальный врожденный листериоз. Врожденный листериоз характеризуется образованием листериом в печени, селезенке, центральной нервной системе и заканчивается гибелью плода и спонтанным абортom, преждевременными родами, аномалиями развития плода. При заражении плода во время родов процесс затрагивает центральную нервную систему и характеризуется развитием менингита у новорожденного, который заканчивается летально.

Глава 16 (16.7). А (4). Б (1, 3). В (4). Г (2). Д (3). Ж (1, 3). З (4). И (4). К (3). Л (4). М (1, 3). Е. Гражданка М. была принята на работу, поскольку она не представляет эпидемической опасности, так как у нее была выделена дифтерийная палочка, не обладающая токсигенностью, а дифтерию вызывают только токсигенные штаммы данного микроорганизма. Н. В данном случае речь идет об обнаружении НТМБ. Окончательную их идентификацию позволят провести бактериологический метод, а также ПЦР, направленная на выявление НТМБ. Положительные результаты исследования, проведенного в динамике заболевания, и сопоставление с клинической картиной и данными других методов позволят поставить диагноз микобактериоза.

Глава 16 (16.8). А. На липоидный антиген возбудителя вырабатываются антитела, называемые реагинами, которые взаимодействуют в серологических реакциях с кардиолипидным антигеном. Титр этих антител в процессе уменьшения в организме количества трепонем снижается, поэтому по их титру можно следить за эффективностью проводимого лечения. Специфические антитела к белковому антигену появляются позже. Они длительно сохраняются независимо от присутствия трепонем в организме. Для оценки эффективности лечения реакции со специфическими антигенами использовать нельзя. По полученным результатам можно заключить, что лечение имело положительный эффект. Б. Возбудитель поражает капилляры почек, печени, центральную нервную систему, приводя к развитию геморрагий в этих органах. Болезнь сопровождается лихорадкой, интоксикацией, желтухой, развитием почечной недостаточности, асептического менингита. На 1-й нед

заболевания возбудитель можно обнаружить микроскопией в темном поле зрения в крови, в период разгара заболевания — в моче и ликворе. В связи с тем что эффективность бактериологического метода ограничена из-за длительности проведения анализа (около 3 мес), ведущее место занимает серологический метод, при котором выявляют в крови антитела. Антитела можно определить с конца 1-й нед заболевания в диагностическом титре 1:100. В качестве экспресс-диагностики на 1-й нед заболевания определяют IgM ИФА и ДНК возбудителя — ПЦР. В. В развитии иммунопатологических реакций, приводящих к развитию артритов, принимает участие белок теплового шока боррелий, который идентичен по своей структуре и молекулярной массе таковому у человека. Он начинает синтезироваться при 37 °С. Г. В качестве экспресс-диагностики проводится тест на обнаружение уреазы в биопсийном материале. Д (1, 2, 4).

Глава 16 (16.9). А (1, 2, 3). Б (2). В (1, 2). Г (1, 4). Д (1, 2, 3). Е. Болезнь Брилла возникает у ранее переболевших сыпным тифом лиц, как рецидив эндогенной инфекции, за счет латентно-дремлющих в организме человека риккетсий. Клиническая картина аналогична таковой при острой форме, но клинические проявления менее выражены. Для дифференциации от эпидемического сыпного тифа используется РНГА, при постановке которой, помимо определения титра антител, определяется их тип. При сыпном тифе в разгар заболевания определяются IgM, а при болезни Брилла—Цинссера — IgG.

Глава 16 (16.10, 16.11). А (2, 4). Б (2, 3, 4). В (3). Г (1, 3). Д. Для приготовления диагностикума следует использовать видоспецифический антиген белковой природы. Серологические реакции (ИФА), поставленные с диагностикумом на основе родоспецифического антигена полисахаридной природы, покажут положительный результат у лиц, инфицированных *S. pneumoniae*, так как этот антиген является общим для всех хламидий.

Глава 17. А (1, 4). Б (1, 2). В (2). Г (1, 2, 3, 4). Д (2). Е (2, 4). Ж (1, 3, 4). З (1, 3, 4). И (1, 3, 4). К (1, 3, 4). Л (1, 2, 4). М (2, 4). Н (2, 4). О (2). П (1). Р (2, 3). С (1, 2, 4). Ф (2, 4). Х (1, 3). Ц (4). Ч (4). Ш (1, 2, 3). Т. Вероятность рождения ВИЧ-инфицированного ребенка 30%. Установить ВИЧ-инфицированность ребенка серологическим методом можно только через 1,5 года. До этого срока в крови можно обнаружить антитела к ВИЧ, которые перешли через

плаценту от матери. **У.** В клетках доброкачественных новообразований ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плазмидной формы кольцевой двухцепочечной ДНК. В раковых клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков ранних генов Е6 и Е7, которые инактивируют супрессирующие опухолевый рост белки р53 и Rb. **Щ.** Определение антител к вирусу краснухи с помощью серологических реакций, обнаружение специфических IgM и IgG, индекса avidности IgG и выявление РНК вируса краснухи позволяют диагностировать все формы данного заболевания. Заболевание краснухой в I триместре беременности является показанием к прерыванию беременности.

Главы 18, 19. А (3, 4). Б (3). В (1, 2, 3, 5). Г (1, 2, 3, 4). Д (1). Е (1). Ж (1, 2).

Глава 20. А. Возбудителем является *S. pneumoniae*, так как он высевается в концентрации, превышающей диагностически значимую 10^5 КОЕ. Б. В диагностически значимых концентрациях высеялись *K. oxytoca* и *S. saprophyticus*. Непосредственным возбудителем заболевания скорее всего является *S. saprophyticus*, так как он высеивается в большей концентрации, а *K. oxytoca* возможно является госпитальным штаммом, которым больная была инфицирована во время пребывания в больнице. В. Профилактика оппортунистических инфекций проводится в трех направлениях: выявление источника инфекции; разрыв механизмов, путей и факторов передачи; воздействие на восприимчивый коллектив. Г. Серологические исследования следует проводить с парными сыворотками, используя диагностикумы, полученные из аутокультур. Результат считается положительным, если титр антител увеличивается в 4 раза и больше.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Аденовирус 334, 370
- Адиаспиромикоз 396
- Актиномикоз 197
- Актиномицеты 195
- Алейкия алиментарно-токсическая 420
- Альфовирус 284
- Амастигота 430
- Амебиаз 423
- Амебы 423
- Анаплазмоз 235
- Анаплазмы 236
- Арабиногалактан 173
- Ареновирус 331
- Аспергиллез 414
- Аспергиллы 414, 419
- Афлатоксикоз 419
- Афлатоксин 419
- Аэромонады 91

Б

- Бабезии 440
- Бабезиоз 440
- Бактерия
 - гемофильная 92
 - коринеформная 171
- Бактероиды 136
- Балантидиаз 446
- Балантидии 446
- Бартофельез 121
- Бартофельезы 121

- Бацилла сибиреязвенная 138
- Беджель 211
- Белок
 - прионный 373
- Бешенство 317
- Бластомикоз 401
 - европейский 406
- Бластоцисты 449
- Болезнь
 - Брилла–Цинссера 227
 - Буссе–Бушке 406
 - Джилкрайста 401
 - Корриона 122
 - Крейтцфельда–Якоба 374
 - Лайма 213
 - Шенка 389
- Бордетеллы 100
- Бородавка перуанская 122
- Боррелии 211
- Боррелиоз клещевой иксодовый 213
- Ботулизм 156
- Бруцеллы 106
- Буньявирус 278
- Буркхольдерии 130

В

- Вагиноз бактериальный 203
- Вейллонеллы 135
- Вибрионы 86
- Вирус 264
 - ЕСНО 271

- бешенства 317
 - гепатита 272, 333, 354
 - герпеса 339, 343
 - иммунодефицита человека 325
 - Коксаки 270
 - Ласса 332
 - лихорадки
 - геморрагической
 - Крым—Конго 280
 - с почечным синдромом 282
 - Западного Нила 298
 - моллюска контагиозного 354
 - онкогенный 364
 - Орф 354
 - оспы ветряной 343
 - коров 353
 - натуральной 350
 - обезьян 354
 - папилломы человека 368
 - полиомиелита 267
 - респираторно-синцитиальный 314
 - хориоменингита лимфоцитарно-го 332
 - цитомегалии 347
 - энцефалита клещевого 295
 - Эпштейна—Барр 345
 - ящура 272
- Вирусология 264

Г

- Гангрена газовая 145
- Гапломикоз 396
- Гарднереллы 202
- Гемагглютинин 302
- Гепаднавирус 354
- Гепатит вирусный 333, 354
- Герпес
 - опоясывающий 343
 - простой 339
- Герпесвирус 336
- Гиалуронидаза 31
- Гидрофобия 319

- Гистоплазмоз 398
- Гонококк 41
- Гранулема тропическая 210
- Грипп 299

Д

- Дерматофития 381
- Дерматофиты 381
- Дифтерия 162
- Дрейф антигенный 302

Ж

- Жгутиконосцы 426
- Жиардии 432
- Жиардиоз 432

З

- Зигомикоз 412
- Зигомицеты 412

И

- Иерсинии 77
- Иммунодиагностика 25
- Инфекция
 - внутрибольничная 452
 - госпитальная 452
 - медленная вирусная 371
 - нозокомиальная 452

К

- Кампилобактерии 218
- Кампилобактериоз 218
- Кандидоз 410
- Кандиды 410
- Кератомикоз 380
- Кератомицеты 380
- Кислота
 - миколовая 173
- Клебсиеллы 57
- Клостридии 144
- Кокки 27
- Коксиеллы 119
- Кокцидиоидоз 393

Колит псевдомембранный 157
Коринебактерии 161
Коронавирус 323
Корь 312
Краснуха 288
Криптококкоз 406
Криптоспоридии 444
Криптоспоридиоз 444
Куру 374

Л

Легионеллы 116
Лейкоцидин 126
Лейшмании 426
Лейшманиоз 426
Лепра 184
Лептоспироз 215
Лептоспиры 215
Лептотрихии 137
Лецитовителлаза 31
Лизоцим 31
Лимфогранулема венерическая 247
Лимфома Беркитта 346
Липаза 31
Липоарабиноманан 173
Листерии 158
Листерииоз 160
Лихорадка
— геморрагическая
— Крым-Конго 280
— Ласса 332
— с синдромом почечным 282
— желтая 291, 294
— Западного Нила 298
— Ку-лихорадка 119
— марсельская 233
— Оройя 122
— Понтиак 118
— филадельфийская 118
— Форт-Брагг 118
— цуцугамуши 222, 234
Лямблии 432

Лямблиоз 432

М

Мадуромикоз 392
Малярия 435
Мелиоидоз 132
Менингококк 39
Метод
— аллергологический 19
— бактериологический 19
— биологический 19
— диагностики микробиологической 18
— культуральный 19
— микроскопический 18
— серологический 19
Микобактерии 172
Микоз 380
Микозид 173
Микология 380
Микоплазмоз 251
Микоплазмы 251
Микотоксикоз 418
Микробиология
— клиническая 453
Микроспоридии 447
Микроспоридиоз 447
Микроспория 381, 385
Мицетомы 392
Мобилункус 202
Моллюск контагиозный 354
Мононуклеоз инфекционный 346
Мурамидаза 31

Н

Нейраминидаза 31, 302
Нейссерии 39
Нокардии 198
Нокардиоз 200

О

Орнитоз 249
Ортомиксовирус 299

Оспа натуральная 350

П

Палочка

— синегнойная 123

Папилломавирус 368

Парагрипп 309

Паракокцидиоз 404

Парамиксовирус 307

Паротит эпидемический 311

Парша 387

Пенициллез 415

Пенициллы 415

Пертактин 102

Пикорнавирус 264

Пинта 210

Пироплазмоз 440

Плазмодии малярии 435

Плазмокоагулаза 30

Пневмония пневмоцистная 417

Пневмоцистоз 417

Поксвирус 350

Полиомиелит 267

Порфиромонады 136

Превотеллы 136

Прион 373

Проба Манту 182

Пролионобактерии 201

Протеи 75

Протозоология 423

Псевдомонады 123

Псевдотуберкулез 82, 84

Р

Рабдовирус 316

Реакция

— Вейля—Феликса 230

Реовирус 274

Реснитчатые 446

Риккетсии 221

Риккетсиоз 221

— клещевой 232

Риновирус 271

Ротавирус 276

Рубромикоз 387

Руброфития 387

С

Сальмонеллез 71

Сальмонеллы 63

Сап 130

— ложный 132

Саркодовые 423

Саркома Капоши 349

Свинка 311

Синдром

— Герстманна—Штреусслера—

Шейнкера 375

— Лутца—Сплендоре—Алмейда 404

— приобретенного иммунодефи-
цита 325

Сифилис 206

Скрепи 375

Спирохеты 204

Споровики 435

Споротрихиеллотоксикоз 420

Споротрихоз 389

Среда

— Борде—Жангу 101

— Клауберга 163

Стафилокиназа 31

Стафилококк 27

Стахиботриотоксикоз 421

Столбняк 150

Стрептококк 33

Т

Тетаногемолизин 152

Тетаноспазмин 152

Тиф

— брюшной 67

— возвратный 211

— клещевой 212

— эндемический 212

— эпидемический 211

— сыпной 231

- Тогавирус 284
Токсоплазмоз 441
Токсоплазмы 441
Торулес 406
Трахома 244
Трепонема 205
– бледная 206
Трипаносомоз 430
Трипаносомы 430
Трипомастигота 430
Трихомонады 433
Трихомоноз 433
Трихофития 381, 386
Трофозоит 423
Туберкулез 172
Туберкулин 182
Туляремия 112
- Ф**
Фавус 387
Феогифомикоз 392
Фибринолизин 31
Фикомикоз 412
Филовирус 321
Фрамбезия 210
Франциселлы 112
Фузариограминейротоксикоз 420
Фузариоз 416
Фузарионивалетоксикоз 420
Фузобактерии 137
- Х**
Хеликобактерии 219
Хламидии 240
Хламидиоз 240
– респираторный 248
- урогенитальный 245
Холера 86
Хромобластомикоз 390
Хромомикоз 390
- Ц**
Цитомегалия 347
Цитомегаловирус 347
- Ч**
Чума 78
- Ш**
Шигеллы 59
Шифт антигенный 302
- Э**
Энтеробактерии 46
Энтеровирус 265
Энтерококк 38
Энцефалит клещевой 295
Эпидермофития 381
– паховая 387
– стоп 388
Эпимастигота 430
Эрготизм 421
Эритема мигрирующая хроническая 213
Эрлихии 236
Эшерихии 50
- Я**
Язва сибирская 138
Ящур 272